Aus dem Zentrum für Klinische Chemie,
Immunologie und Humangenetik

UNTERSUCHUNG HL-A SPEZIFISCHER ZYTOTOXINE IN SEREN SCHWANGERER MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG VON KREUZREAKTIONEN.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
des Bereiches Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Vera Rothenberg
aus Frankfurt/Main

Gießen 1974

Aus dem Zentrum für Klinische Chemie,
Immunologie und Humangenetik

UNTERSUCHUNG HL-A SPEZIFISCHER ZYTOTOXINE IN SEREN SCHWANGERER MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG VON KREUZREAKTIONEN.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
des Bereiches Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Vera Rothenberg
aus Frankfurt/Main

Gießen 1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. Ringleb

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Mueller-Eckhardt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Wellensiek

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	ZWECK DER UNTERSUCHUNG	1
B.	LITERATURÜBERSICHT	2
I.	Definition des HL-A-Systems. Transplantationsantigene	2
II.	Zur Entdeckungsgeschichte	2
III.	Methoden der Leukozytengruppierung	4
IV.	Genetik	5
V.	Serologie	6
VI.	Bedeutung des HL-A-Systems	8
	1. Transplantationen	8
	2. Transfusionen	9
	3. Schwangerschaft	10
	4. Krankheitsdisponierung	12
	5. Paternitätsserologie	12
	6. Anthropologie	13
VII.	Biologische Bedeutung	13
C.	METHODIK	
I.	Überblick über den Arbeitsgang	16
II.	Lymphozytotoxizitäts-Test	17
	1. Prinzip	17
	2. Ausführung	17
	a) Material	17
	b) Vorbereitung	18
	c) Zellgewinnung	18
	d) Zytotoxische Reaktion	18
	e) Färbung	18
	f) Fixierung	18
	g) Ablesung	18
	h) Bewertung	19
III.	Absorption und Elution	19
	1. Prinzip der Absorption	19
	2. Prinzip der Säureelution	19

Seite

3. Ausführung 20

IV. Statistische Auswertung der Serographen 20

D. ERGEBNISSE 21

I. Überblick 21

II. 1. Kreuzreaktionen 21

1a. Quantifizierung der Kreuzreaktionen 30

2. Beziehung zwischen Antigen-Milieu und Spezifität des Antikörpers 31

3. RNEP-Phänomen 34

4. Antikörper-Verbreiterung in den Eluaten 36

5. Antikörperspezifität vor und nach der Entbindung 36

6. Monospezifische Seren 37

7. Beziehung zwischen Antikörperfrequenz und Schwangerschaften und Geburten .. 38

8. Transfusions-, Fehl- und Frühgeburtenanamnese 38

9. Zum Problem der Verwandtschaft zwischen HL-A 9 und HL-A 2 40

III. 1. Erläuterungen zu einzelnen Seren 41

a) oligospezifische Seren 41
b) monospezifische Seren 48

2. Serographen 50

E. DISKUSSION

I. Diskussion der Ergebnisse 108

1. Kreuzreaktionen 108

2. Monospezifische Seren 110

3. RNEP-Phänomen 111

II. Diskussion der Methode 111

1. Wahl der Methode 111

2. Fehlerquellen 112

3. Kritik der statistischen Auswertung ... 113

Seite

F. ZUSAMMENFASSUNG 115

G. LITERATURVERZEICHNIS 116

A. ZWECK DER UNTERSUCHUNG

Die Entdeckungsgeschichte des HL-A-Systems hat ihre Impulse von Anfang an weniger aus den natürlich auftretenden Auswirkungen des Systems erhalten, wie z.B. den neonatalen Thrombozytopenien und Purpura, als vielmehr aus Beobachtungen von Reaktionen des menschlichen Organismus auf Bluttransfusionen, Haut- und Nierentransplantationen.

Bei diesen Organverpflanzungen scheinen Kreuzreaktionsbeziehungen zwischen HL-A-Antigenen einen gewissen Einfluß auf die mittlere Überlebenszeit des Transplantats zu haben (1,2). Klinisch wird dies wichtig bei Hautverpflanzungen (2) und Bluttransfusionen (120), besonders bei vorimmunisierten Empfängern (122) (SIN phenomen, 121). Ob Kreuzreaktionen die Auswahl von Empfängern/Spendern bei Nierentransplantationen in Zukunft wesentlich beeinflussen müssen, ist heute noch zu früh zu entscheiden. Jedenfalls wird der Einfluß voraussichtlich geringer sein als bei der Haut, weil an der Niere die HL-A-Antigene weniger dicht angeordnet sind.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen im Ansatz dazu beitragen, aus der differenzierten Kenntnis der Kreuzreaktionen eine sinnvolle Auswahl bei Hauttransplantationen und Bluttransfusionen zu ermöglichen und die Voraussetzung dafür sein, späterhin das Problem der Überlebenszeiten von Transplantaten unter dem Gesichtspunkt von Kreuzreaktionen zu diskutieren. Dabei muß im Auge behalten werden, daß hierbei vorausgesetzt wird eine Korrelation zwischen humoraler Immunantwort, wie sie anhand von Antikörpern untersucht wird und zellulärer Immunantwort, von der die Transplantatabstoßung im wesentlichen abhängt.

B. LITERATURÜBERSICHT

I. DEFINITION DES HL-A-SYSTEMS

Transplantationsantigene

Bestimmte Leukozytenmerkmale haben den Charakter von Transplantations-, Gewebe- oder HL-A-Antigenen (HL-A = Human Lymphocyte-/Leucocyte Antigen (123)). Sie sind sowohl auf Leukozyten, Thrombozyten und Retikulozyten (5) nachweisbar, als auch im Gewebe (3, 4) und gelten heute als die wichtigsten serologisch definierten Transplantationsantigene neben den ABO-Blutgruppen (6, 124). Das schwache 5a/5b-System soll bei der Organtransplantation bedeutungslos sein (125). Insofern ist die Deutung von HL-A im Sinne von Histocompatibilitäts-Locus-Antigen praktisch berechtigt (126). Ein eigenes Histocompatibilitäts-System stellen die MLC-Loci dar (MLC = Mixed Lymphocyte Culture), von deren Produkten aber noch fraglich ist, ob sie Antigene darstellen, gegen die Antikörper gebildet werden.

II. ZUR ENTDECKUNGSGESCHICHTE

1899 berichtete METCHNIKOFF, daß bei Mäusen Leukozyten-Transfusionen zur Produktion von Antikörpern führten (7, zit. nach 49). 27 Jahre später erklärte DOAN, Leukozytenantikörper seien natürlich vorkommende Isoantikörper (8, zit. nach 49). Sie konnten aber nur bei Leukopenien und Agranulozytosen demonstriert werden (9, 10, 11).
Den ersten sicheren Beweis dafür, daß Leukozyten Transplantationsantigene tragen, erbrachte MEDAWAR 1946, als er nicht nur bestätigen konnte, daß die Transplantatabstoßung ein Immunphänomen ist, sondern auch zeigte, daß diese immunologische Reaktionslage, die Sensitivität gegen Transplantate, durch eine intradermale Leukozyten-Injektion hervorgerufen werden konnte (12). Diese Feststellungen wurden in der darauffolgenden Zeit oftmals bestätigt (13, 14). Zunächst aber, in der Zeit zwischen 1950 und 1960, konzentrierte sich das allgemeine Interesse noch auf die Bedeutung von Leukozyten-Antikörpern für die Autoimmunmechanismen bei Leukopathien (4)[+]. Man hielt Leukoagglutinine für Autoimmunantikörper, die Agranulozytosen verursachen (47, 10, 95, 96).

Mit der Zeit ergaben sich immer mehr Hinweise auf den Isoimmuncharakter der Leukozytenagglutinine: 1953 wurden Agglutinine gegen Plättchen in polytransfundierten Patienten und in Müttern gefunden, deren Kinder neonatale Purpura gehabt hatten (90, 91). DAUSSET wies 1954 erstmals auf einen möglichen

---

[+] Die im folgenden Text gemachte Einteilung der Entdeckungsgeschichte in drei Phasen lehnt sich an einen Vorschlag WALFORDS an (4).

Zusammenhang zwischen Leukozytenantikörpern und Bluttransfusionen hin (94), den VAN LOGHEM und PAYNE 1957 statistisch belegen konnten (10, 92, 93). Auch BRITTINGHAM und CHAPLIN sprachen sich für eine kausale Beziehung zwischen Transfusionen und Leukozytenantikörpern aus (15). Während dieser ersten Jahre der Entdeckungsgeschichte des HL-A-Systems spielten Schwangerenseren eine unbedeutende Rolle. Zwar diskutierte man die möglichen Serenquellen, maß aber den Schwangerenseren keine große Bedeutung zu (98, 99, 100). Erst PAYNE und ROLFS fanden 1958 bei ca. 10 % der untersuchten schwangeren Frauen Leukozyten-Agglutinine (51), was von VAN ROOD bestätigt wurde. Danach entdeckten HOWELL, JENSEN, PAYNE und ROLFS und SALMON unabhängig voneinander, daß Frauen häufiger febrile Transfusionszwischenfälle haben als Männer, und brachten diesen Befund in Zusammenhang mit Leukozyten-Schwangeren-Antikörpern (47, 63, 101). JENSEN beschrieb 1962 als erster die Eignung der Schwangerenseren als Leukoagglutininquelle (38), PAYNE (103) und VAN ROOD (12a) folgten mit Angaben über eine Frequenz von 20 % und 6 % positiver Seren. Etwas später nannten TERASAKI, COHEN, FINN und WOODROW 20 - 50 % für Zytotoxine (zit. nach 102). Trotz allem wurden bis ungefähr 1965 alle Leukozytengruppierungen mit polytransfundierten Seren gemacht.

Auf die Jahre zwischen 1950 und 1960 folgte eine Phase, die gekennzeichnet war durch die rasch aufeinanderfolgende Benennung neuer Spezifitäten. Das Jahr 1962, in dem das erste definierte Antiserum (Anti-Mac, heute Anti-HL-A 2) käuflich zu erwerben war, könnte man als ihren Anfang betrachten. Die Vertiefung des Wissens über die einzelnen HL-A-Antigene wurde durch verschiedene Faktoren ermöglicht:

1. Die bis dahin üblichen Leukozyten-Agglutinations-Methoden, vor allem aber der Antiglobulin-Konsumptionstest und die Gerinnsel-Retraktionsmethode wurden durch den sensibleren Lymphozytotoxizitätstest und die besser reproduzierbare Komplementbindungsreaktion abgelöst.

2. Bei der Ermittlung von Seren mit signifikant ähnlichen Reaktionsmustern wurden Computer eingesetzt: VAN ROOD (104) fand 1963 die Antigene 4a, 4b, die nach unserem heutigen Wissen zum großen Teil der zweiten Serie zuzuordnen sind (105). PAYNE und BODMER et al. entdeckten 1964 auf diese Art HL-A 1 und HL-A 2 (106, 107).

3. Mit der Zeit brachten Familienstudien (17, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 97) den Beweis, daß die Mehrzahl der HL-A-Antigene zu einem einzigen genetischen System gehört, was die Definition neuer Spezifitäten erleichterte.

Die sich rasch erweiternden Kenntnisse über die einzelnen HL-A-Spezifitäten ermöglichten bald ihre Anwendung auf die Probleme der Transplantation. Eine intensive Beschäftigung mit dem Gebiet der Gewebsverträglichkeit wurde damit in Angriff genommen. Die letzten sechziger und der Anfang der siebziger Jahre lenkten den Blick auf die Anwendungsmöglichkeiten auf dem Gebiet der Anthropologie und auf die Beziehungen zwischen HL-A-Genotyp und Krankheitsrisiken.

III. METHODEN DER LEUKOZYTENGRUPPIERUNG

Es existiert eine Vielfalt von Methoden zur Leukozytengruppierung. Nur wenige genügen allerdings den von der WHO aufgestellten Kriterien (WHO-Memorandum 1969):

1. gute Reproduzierbarkeit,
2. Schnelligkeit (für Leichentypisierungen),
3. Mikromethode.

Als geeignet erwiesen sich die Komplementbindungsreaktion, der Lymphozytotoxizitätstest und die Leukozytenagglutination, (Tab. 1).

Methode	Reproduzierbarkeit	Empfindlichkeit	besondere Schwierigkeiten	Zeitaufwand	Zelllagerung
Komplement-Fixation - mit Plättchen - mit Lymphozyten	besser als beim LZTT	geringer als beim LZTT mit Plättchen besser als mit Lymphozyten	mit Plättchen erst 24 Std. nach Blutentnahme möglich	1,5 Std.	+
Lymphozytotoxizitätstest (LZTT)	95 - 99 % abhängig von Seren	besser als bei der Kompl.-Fixation; schlechter als bei Leukozytenagglutination		3 Std.	-
Leukozytenagglutination - mit EDTA-Blut - mit defibriniertem Blut	schlecht; 95 % bei positiven Ergebnissen, 66 % bei negativen Ergebnissen	besser als beim LZTT; mit defibriniertem Blut empfindlicher als mit EDTA-Blut	Granulozyten erforderlich		-

Noch bis 1960 waren die Leukozyten- und Plättchenagglutination, der Antiglobulin-Konsumptionstest und die Gerinnselretraktionsmethode üblich; erst dadurch, daß sie durch die Mikrokomplementbindungsreaktion und den Lymphozytotoxizitätstest ersetzt wurden, wurde eine weitergehende Spezifizierung im HL-A-System möglich.
Es steht heute fest, daß zumindest für bestimmte Antigene die Sensitivität der einzelnen Teste unterschiedlich ist. Daraus folgt, daß man nicht ohne weiteres Genfrequenzen, Immunisierungsprozentzahlen, Typisierungsergebnisse, die mit verschiedenen Methoden erstellt wurden, vergleichen kann.

IV. GENETIK

Der HL-A-Typ des Menschen wird durch jeweils zwei Spezifitäten der ersten und zweiten Serie definiert, insgesamt also durch vier Merkmale, die jeweils zur Hälfte einen mütterlichen und väterlichen Erbanteil ausdrücken. Mütterliche und väterliche HL-A-Antigene prägen sich kodominant aus. Rekombinationsuntersuchungen machen es wahrscheinlich, daß das HL-A-Genmaterial eines haploiden Chromosomensatzes auf einem einzigen noch unbekannten Chromosom nahe beisammen liegt. Die angegebenen Rekombinationsraten streuen zwischen 0 % (4) und 2 % (18).

Bis heute sind zwei wichtige Probleme strittig geblieben: erstens welche genetische Struktur der Antigeneinteilung zuzuordnen ist, die aufgrund der serologischen Daten erarbeitet wurde, und zweitens welcher Natur die Genprodukte sind.

Zu Punkt eins wäre prinzipiell denkbar:

a) Die Antigene der LA- und VIER-Serie werden von zwei nahe beieinanderliegenden Genorten gesteuert, auf denen jeweils ein Allel zur Ausprägung kommt. Das würde bedeuten, daß die Gene jeweils zwei Polypeptidketten produzieren.

b) Die Antigene der LA- und VIER-Serie werden von zwei mutierten Stücken eines einzigen Gens gesteuert. Berücksichtigt man die oben genannte Rekombinationsrate, so würde das bedeuten, daß das Gen die Bildung einer Makropolypeptidkette steuert, deren Anfangs- und Endstück unmittelbar oder mittelbar zur Ausprägung der HL-A-Merkmale führen. Das Mittelstück müßte dann schwach oder überhaupt nicht immunogen sein (was nicht unvereinbar sein muß mit der biologischen Funktion des HL-A-Systems) oder dürfte mittelbar nicht zur Ausprägung eines HL-A-Merkmals führen. Die Rekombinationsrate spricht prinzipiell nicht gegen die Ein-Gen-Hypothese, da auch intragenetische Rekombinationen vorkommen. Allerdings liegt die Rekombinationsrate in solchen Fällen niedriger.

Die experimentellen Funde reichen zur Zeit noch nicht hin, dieses Problem zu entscheiden. Die Gelfiltrationschromatographie nach MANN et al. (19), in der die Antigene des ersten und zweiten Locus in zwei Gipfeln getrennt dargestellt werden konnten, hat wegen der dabei vorausgehenden Papainbehandlung einen zweifelhaften Aussagewert. Mehr Wahrscheinlichkeit kann nach neueren Untersuchungen von BERNOCO et al. (169) und NEAUPORT et al. (170) die Ein-Gen-Hypothese für sich in Anspruch nehmen. Sie fanden, daß trotz Aggregation eines HL-A-Antigens die anderen Antigene in ihrer normalen Position bleiben ("Capping"). BERNOCO et al. halten es thermodynamisch gesehen für unwahrscheinlich, daß dabei kovalente, hydrophobe oder Disulfidbrücken gelöst werden könnten.

Zu Punkt zwei: "Welcher Natur sind die Genprodukte?" weiß man:
Aus den Untersuchungen der letzten Zeit (171, 172) geht hervor, daß es sich wahrscheinlich um Polypeptidketten bzw. Glykoproteine handelt (Größe ca. 300 - 500 Aminosäuren). Der Kohlenhydratanteil wird unterschiedlich hoch beziffert: KAHAN und REISFELD (20) 0 %, MANN et al (21) 5 - 7 %. Die Funktion der Kohlenhydrate ist noch ungeklärt. Sie sollen für die Antigenspezifität bedeutungslos sein. Es wäre denkbar, daß der Zuckeranteil eine gemeinsame Grundsubstanz, wie sie von MIYAKAWA (173) und VAN ROOD, LEEUWEN, ZWEERNS (174) vermutet wurde, analog der H-Substanz im ABO-System (175), darstellt.

Die biochemischen Befunde machen zwei Modelle möglich:
die HL-A-Gene kontrollieren direkt die Strukturproteine der HL-A-Antigene, welche sekundär irgendwelche Kohlenhydratmoleküle binden. Oder die HL-A-Gene kontrollieren Reaktionsproteine, Enzyme, die spezifische Kohlenhydrate an Peptidketten anbinden.

Eine Besonderheit des HL-A-Systems soll noch erwähnt werden. Bestimmte Gene sind öfter miteinander auf einem Chromosom assoziiert, als es ihrer Genfrequenz nach zu erwarten wäre. Es liegt daher im HL-A-System ein Kopplungsungleichgewicht vor, wie es auch vom Rh- und MNSs-System bekannt ist.

V. SEROLOGIE

Mit Hilfe von serologischen Bevölkerungsstudien und Familienuntersuchungen kann man eine Einteilung des HL-A-Systems in serologisch kleinste Einheiten vornehmen. Die Antigene faßt man in zwei Gruppen, die 1. und 2. Serie oder auch LA- und VIER-Serie, zusammen. In Tabelle II sind die Spezifitäten einzeln aufgeführt. Das Präfix HL-A bezeichnet solche Antigene, die von der WHO benannt wurden, "W" diejenigen, mit denen auf der 4. und 5. "International Histocompatibility Workshop Conference" 1970 in Los Angeles und 1972 in Evian gearbeitet wurde und die international anerkannt wurden.

Die Verteilung der Antigene auf getrennte, nicht kreuzreagierende Gruppen wird allgemein als Interpretationsmodell genutzt; allerdings haben BATCHELOR und SELWOOD auf folgendes hingewiesen (114): bei einem Versuch, die Spezifität von Antigenen zu bestimmen, wurden mit einem Computer vier verschiedene multiallelische Antigen-Einteilungssysteme erarbeitet, die verschiedenen serologischen Anforderungen genügten, z.B. war ein Null-Antigen im voraus mit einkalkuliert. Es muß aber hinzugefügt werden, daß nur die herkömmliche Einteilung ungefähr in Einklang zu bringen ist mit den Ergebnissen, die durch Familienstudien gewonnen worden sind.

Die Frage, ob weitere Antigen-Serien existieren, ist offen. Bisher sind mit ganz wenigen Ausnahmen alle Antigene, die einer dritten Serie angehören sollten, später als Teile der ersten oder zweiten Serie identifiziert worden (z.B. Lc-17, Lc-20, vgl. 6). Es gibt aber interessante Hinweise, die die Annahme einer dritten Serie zu stützen scheinen (127). Die Frage wird wohl erst nach einiger Zeit abschließend beantwortet werden können.

LA-Locus	4-Locus
HL-A 1	HL-A 5 — A5-AJ, A5^{+}
HL-A 2	HL-A 7
HL-A 3	HL-A 8
HL-A 9	HL-A 12 — A12 vP, A12-R^{+}, A12^{+}
HL-A 10 — To31, To40	HL-A 13
HL-A 11	W5 (R^{+}) — W5-Wo, W5^{+}
W28 (Ba^{+})	W10 (BB) — W10-FJH^{+}, W10^{+}
W19.1 (Ge33)	W14 (MaKi)
W19.3 (To43)	W15 (LND) — W15-AJ, W15-R^{+}, W15^{+}
W19.4 (To42)	W17 (MaPi)
W19.5 (To30)	W18 (JD)
W19.6 (Li^{e})	W22 (AA) — W22-AJ, W22-AA^{+}
X_{LA}	W27 (FJH) — W27-AJ, W27-FJH^{+}
	ET
	ET^{+}
	X_{4}

TABELLE II

VI. BEDEUTUNG DES HL-A-SYSTEMS

1. Transplantationen

Die Organverträglichkeit zwischen HL-A-identischen Geschwistern (Verträglichkeitsgrad A_1) wird übereinstimmend als sehr gut beschrieben (1). Hinsichtlich der schlechter verträglichen A_2 bis F-Kombinationen kommen die Untersucher dagegen zu verschiedenen Ergebnissen.

So berichtete TERASAKI 1968 und 1969 (70,71) über signifikante Unterschiede zwischen A- und B-Kombinationen (HL-A-Identität und Kompatibilität) einerseits und C- und D-Kombinationen (HL-A Inkompatibilität von ein und zwei Antigenen) andererseits. Ähnlich günstig sind die Ergebnisse von SCANDIA-TRANSPLANT (152), die eine 100 %-ige Überlebenschance des Transplantats bei A_3-Matchs und eine 71 %-ige bei D-Matchs zeigen. Auch OLIVER, SACHS und FESTENSTEIN (153) schätzen die Rolle der HL-A-Typisierung für bedeutsam ein. Ihnen zufolge sind die Überlebenschancen des Transplantats signifikant besser, wenn Spender und Empfänger für drei oder mehr Antigene kompatibel sind.

Anders muß man die Bedeutung der HL-A-Typisierung nach ROOD und EERNISSE (12a) beurteilen. Sie berichteten, daß bei Nierentransplantationen zwischen HL-A-kompatiblen und inkompatiblen Empfänger-/Spender-Paaren, wenn überhaupt, nur ein ganz geringer Unterschied in der mittleren Überlebenszeit besteht. Auch TERASAKI stelle 1971 (154) die Wichtigkeit von HL-A-Typisierungen infrage, als er berichtete, daß keine signifikante Abhängigkeit des Transplantationsergebnisses vom HL-A-Verträglichkeitsgrad zu erheben war.

Eine große Schwierigkeit beim Vergleich von Gewebetypisierungen und klinischen Resultaten machte von jeher die signifikante Anzahl von HL-A-inkompatiblen Nierentransplantaten, die gut funktionierten (151). Inzwischen sind in den MLC-Loci Genorte gefunden worden, die die Gewebeverträglichkeit wesentlich mitbestimmen können und dafür verantwortlich sind, daß sich HL-A-identische Personen in der gemischten Lymphozytenkultur stimulieren. Die MLC-Typisierung vor Nierentransplantationen wird in Zukunft abhängen von der Erstellung einer genügend schnellen Methode.

Neben der MLC-Inkompatibilität mögen noch andere Sachverhalte die Divergenz der obigen Berichte mitverursachen:

1. wurden die Merkmale mit Hilfe von monospezifischen Seren definiert, die, wie sich später zeigte, einen komplexen Aufbau besaßen.

2. Lassen sich die Ergebnisse von Hauttransplantationen wegen der unterschiedlichen Antigendichte schlecht auf die Verhältnisse bei der Niere übertragen.

3. Lassen die Befunde von LENGEROVA und VIKLICKY an Mäusen es sehr wahrscheinlich erscheinen, daß es eine Reihenfolge der Antigene nach ihrer Antigenstärke gibt. Es wurden aber bei Organtransplantationen die beobachteten mittleren Überlebenszeiten bisher nicht nach der Stärke der jeweils inkompatiblen Antigene korrigiert. Daher sind die ermittelten mittleren Überlebenszeiten auch in diesem Sinn nur Mittelwerte, die von der Größe des Untersuchungsmaterials abhängen.

4. Wurden die Ähnlichkeiten zwischen den inkompatiblen Antigenen (Kreuzreaktionen) vernachlässigt, obwohl für Haut- (155) und Nierentransplantate (151a) gesichert ist, daß eine oder zwei Kreuzreaktionen eine mittlere Lebenszeit erzielen, die in der Mitte zwischen identischen und inkompatiblen Kombinationen liegt. Es ist allerdings anzunehmen, daß die mittlere Überlebenszeit der Niere weniger von den Kreuzreaktionen zwischen inkompatiblen Antigenen beeinflußt wird als die Haut, weil ihre Zellen weniger Antigen tragen als Epidermiszellen (4).

2. Transfusionen

Infolge der unterschiedlichen Auswahlkriterien, Untersuchungstechniken und Auswertungsmodi sind die in der Literatur genannten Antikörperfrequenzen nach Transfusionen schlecht zu vergleichen. Die Gruppe von Oh (34) gibt bei fünf und weniger Transfusionen eine Frequenz von 50 % und bei mehr als 20 Transfusionen 89 % der Patienten mit antileukozytären Antikörpern an.

Die HL-A-Antikörper sind ab einer gewissen Stärke deshalb so gefährlich, weil sie bei einer erneuten Vollbluttransfusion zu febrilen und urticariellen Reaktionen führen können (15, 40,46, 101). In einem Fall wurde als Todesursache, autoptisch gesichert eine Abfiltration von Leukozytenagglutinaten in den Alveolenkapillaren (149, 150). Wegen dieser Gefahr ist man allgemein dazu übergegangen, Patienten nach dem ersten Transfusionszwischenfall nur noch gewaschene Erythrozyten zu verabreichen.

Die Korrelation zwischen Transfusionszwischenfällen und antileukozytären Antikörpern ist statistisch abgesichert (42, 43, 39, 30, 46, 47, 48).

Die früher mit großem Blutverbrauch durchgeführten Hämodialysen hatten zur Folge, daß trotz der relativen Immunsuppression der Urämiker nach 18 Monaten bei 59 6 % der Fälle Antikörper gefunden wurden (34). Die Verkleinerung des Blutverbrauchs hat in der letzten Zeit die Frequenz aber erniedrigt.

3. Schwangerschaft

Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es bei einem Teil der Frauen zu einer Immunisierung gegen die vom Vater vererbten HL-A-Antigene des Kindes (49, 50, 51, 12a, 53, 54). Als Immunisierungsweg werden u.a. diskutiert:

1. Sich ablösende Trophoblastzellen, Größenordnung 10^5/die. Dieser Vorgang ist allein beim Menschen und bei Chincillas beschrieben worden (52, 55, zit. nach 44).

2. Der von SCHRÖDER und DE LA CHAPELLE beschriebene aktive Lymphozytentransport durch die Placenta (45).

3. Lösliche Antigene (33).

Um Vor- und Nachteile dieser Immunisierung zu beleuchten, ist es nützlich, zunächst die klinischen Folgen darzustellen.

a) Der Zusammenhang der antileukozytären Antikörper mit Leukopenien ist noch unklar. Inkomplette Antikörper scheinen zwar die Durchschnittszahlen der kindlichen Leukozyten zu senken, sie bleiben aber klinisch unwirksam (56). Trotzdem werden gelegentlich Leukopenien im Zusammenhang mit hochtitrigen Leukozyten-Iso-Antikörpern beschrieben (59). Neutropenien werden wahrscheinlich selten oder nie von HL-A-Antikörpern verursacht (4). Nach LALEZARI et al. ist dafür ein granulozytenspezifischer Antikörper Voraussetzung (60). Dagegen haben HL-A-Antikörper größeren Anteil an neonatalen Thrombozytopenien und neonataler Purpura (82). Wahrscheinlich ist das Folge von zwei Sachverhalten:

   1. Bei jeder HL-A-Antigen-/Antikörper-Komplexbildung scheinen Plättchen unspezifisch einbezogen und verbraucht zu werden (1).

   2. Der Kompensationsmechanismus scheint für Leukozyten besser zu sein als für Thrombozyten, der Reservepool größer (58). Man schließt das aus der Beobachtung, daß die gleichzeitige Übertragung von Plättchen- und Leukozyten-Antikörper der gleichen Spezifität nur zu Thrombopenien geführt haben (58).

b) Nach JENSEN (38) findet man Frühgeburten öfter bei Trägerinnen von Leukozyten-Antikörpern als bei Frauen ohne Antikörper. JENSEN beziffert den Anteil der Frühgeburten bei Antikörper-Trägerinnen mit 17 % aller Geburten, bei Frauen ohne Leukozyten-Antikörper mit 7 %. Bei seiner Untersuchung stieg die Frühgeburtenfrequenz mit wachsender Schwangerschaftszahl, während sie in der Kontrollgruppe ohne Antikörper fiel.

   Als Ursache für den Zusammenhang zwischen Leukozyten-Iso-Antikörpern und Frühgeburten diskutiert man eine Direktwirkung der Antikörper auf die Placenta und eine Störung, die die Immunantwort des Organismus verstärkt und gleichzeitig die Frühgeburt verursacht.

c) Zum Thema Mißbildungen findet man in der Literatur Widersprüchliches. Zum Großteil sprechen die Berichte gegen einen Zusammenhang zwischen Mißbildungen und Antikörpern (137, 102). Selbst wenn ein statistischer Zusammenhang als erwiesen gelten würde, so gälte das nicht für den ursächlichen Zusammenhang. Die Gruppe von NAITO, MICKEY et al. (62) und TERASAKI (138) haben als einzige die Bedeutung des Antikörper-Titers im ersten Trimenon als kritischen Faktor erwähnt.

d) Auch die Darstellung des Zusammenhangs mit Fehl- und Totgeburten ist in der Literatur kontrovers. Während KESSLER (139) und JENSEN (38) eine deutliche Tendenz für einen bestehenden Zusammenhang angeben, lehnen andere den Zusammenhang ab (137, 102).

e) Von großem klinischen Interesse ist die Tendenz zu Doppelimmunisierungen gegen das Rhesus- und HL-A-System (137, 141, 140). Sie erklärt sich zum Teil daraus, daß im Rahmen eines Morbus haemolyticus neonatorum eine gesteigerte Nachbildung von Retikulozyten einen zusätzlichen Stimulus zur Leukozyten-Isoantikörper-Synthese darstellt. Ausgehend von den Befunden von MOULINIER (142) und der Arbeitsgruppe um NAITO (62), nach denen das Zusammenwirken beider Antikörper die Überlebenschancen bei neonataler Hämolyse erniedrigt, wurde vorgeschlagen, Schwangeren prophylaktisch Anti-D und Anti-HL-A-Seren zu geben (143). Andere Autoren lehnen jedoch einen Einfluß auf den klinischen Verlauf des M. haemolyticus neonatorum ab (144, 137, 141).
Auch für die Mutter kann die humorale Immunisierung von Bedeutung werden.

f) DAUSSET (10a) berichtete 1970 in einer vorläufigen Studie von einer Feiung der Frauen gegen akute myeloblastische Leukämie nach der dritten Schwangerschaft (61, zit. nach 27).

g) Bestimmte ungeklärte Formen weiblicher Sterilität, besonders sekundäre Formen (145), werden mit Leukozyten-Iso-Antikörpern in Zusammenhang gebracht (64). STOLP zufolge fanden sich bei 12 von 48 sterilen und infertilen Frauen antileukozytäre und antithrombozytäre Antikörper. Der Angriffspunkt in der Fertilisierung ist noch ungeklärt.

h) Insbesondere bei Multiparae ist in den ersten Jahren nach der Entbindung die Möglichkeit nichthämolytischer Transfusionsreaktionen gegeben (126). Man sollte sie durch Verabreichung von gewaschenem Erythrozytenkonzentrat anstelle von Vollblut vermeiden (126).

i) Ferner verursachen die Anti-HL-A-Antikörper eine signifikante Häufung der hyperakuten Nierenabstoßung bei Müttern, während die kinderlosen Frauen die gleiche Abstoßungsquote haben wie Männer (146).

Die Bedeutung der klinischen Auswirkungen der HL-A-Antikörper muß vor dem Hintergrund der langen Antikörperpersistenz gesehen werden: nach einem Jahr post partum sollen diese Antikörper noch zu 80 % vorhanden sein (103).

Die negative Bilanz der klinischen Auswirkungen der humoralen Immunisierung gibt Anlaß zu der Frage, welches das Ziel des aktiven Lymphozytentransports durch die Placenta und die Trophoblastenzellablösung tatsächlich ist. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die aktive Lymphozytenpassage, die schon in der 12. Schwangerschaftswoche einsetzt, also zu einem Zeitpunkt, wo die fötalen HL-A-Antigene zwar schon da, aber noch nicht ausgereift sind, auf eine partielle Immunparalyse der Mutter abzielt. Die Immunparalyse ist erforderlich, damit sie zusammen mit anderen Hilfsfaktoren (physikalische Barriere (147)), erhöhter ACTH- und Cortison-Spiegel (147) und Plasmafaktoren (148), die Abstoßung des Fötus-Allotransplantats verhindert. In diesem Fall wäre die humorale Immunisierung der Mutter nur ein unerwünschter Sonderfall, der nur deshalb nicht zum Normalfall wird, weil die Absorptionskapazität des Feten für HL-A-Antikörper groß ist.

4. Krankheitsdisponierung

Im Kapitel "Biologische Bedeutung" wurde auf den Zusammenhang zwischen HL-A- Genotypen und bestimmten hingewiesen. Es liegen solche Berichte u.a. über chronische Glomerulonephritis (74), MS (157), Psoriasis (158), Morbus Hodgkin (159, 160), akute lymphatische Leukämie (160), akute und chronische myeloische Leukämie (166), Retinoblastom, Multiples Myelom (166), Paralytische Poliomyelitis (156), Chorionepitheliom (161), Myasthenia gravis (162), akute vordere Uveitis (163), Reiter'sche Krankheit (164) und Dermatitis herpetiformis vor (165).

Es wurde schon an die Möglichkeit gedacht, Spermatozoen mit zytotoxischen Seren auszusortieren, um ein Krankheitsrisiko zu mindern (73, zit. nach 1). Allerdings gibt es dazu keine genügend zellschonende Technik. Hierbei taucht die Frage auf, ob genetische Dispositionen überhaupt weiter erforscht werden sollen, solange keine prophylaktischen Maßnahmen zur Verfügung stehen.

5. Paternitätsserologie

Durch seinen extremen Polymorphismus eignet sich das HL-A-System ausgezeichnet für Vaterschaftsbestimmungen. Die allgemeine Vaterschaftsausschlußchance unter Verwendung der Systeme ABO, MNSs, P, K, Rh, Fy, Jk, Lu, Xg, Se, Hp, Gm, Inv, Gc, SEP, PGM_1, ADA und AK erhöht sich dadurch von 94 % auf 98,5 % (124).

6. Anthropologie

Auch für die anthropologische Forschung ist das HL-A-System besonders geeignet durch seinen Polymorphismus. Die Merkmale weisen in den einzelnen Ländern und Rassen verschieden Frequenzen auf. Mit Hilfe von Cluster-Analysen ist es gelungen, ein hypothetisches Modell der Entwicklung der einzelnen Rassen zu konstruieren. Eine Übersicht ist dem 5. Workshop 1972 in Evian zu entnehmen.

VII. DIE BIOLOGISCHE BEDEUTUNG DES HL-A-SYSTEMS

Die Besonderheit des technischen Zugangs zum HL-A-System hat dazu geführt, daß zunächst ausschließlich die Bedeutung des Systems für die Transplantationsimmunologie bearbeitet wurde und nicht für die Bereiche, in denen seine Hauptmerkmale, nämlich seine interindividuelle Differenzierung, seine intraindividuelle Stabilität und Komplexität, sich möglicherweise als selektiver Evolutionsvorteile auswirken konnten.

Bevor die Frage nach der Bedeutung der Merkmale der HL-A-Antigene für den Selektionsvorteil in der Phylogenese erörtert werden soll, mögen zwei Voraussetzungen zu dieser Frage genannt werden:

a) daß die Existenz des HL-A-Systems nicht als Zufall betrachtet wird, was durch die damit verbundene Verschwendung von Genom selbst einem Selektionsnachteil gleichkäme;

b) daß man einen Unglücksfall im Sinne einer Inkorporation viraler Genome, deren Folgen sich durch identische Reproduktion stabilisiert haben, nicht ohne Beweise als befriedigende Erklärung annehmen will.

Im Folgenden sollen einige Überlegungen zur biologischen Bedeutung von zwei Kennzeichen des HL-A-Systems dargestellt werden, nämlich

1. von der Variationsbreite zwischen den Arten und Individuen, und
2. von der Komplexität des Systems.

Wann und wo wirken sich diese Eigenschaften als biologischer Schutz aus?

Zur interindividuellen Variabilität:
Es gibt eine ganze Reihe von Angaben, die einen statistischen Zusammenhang zwischen Krankheiten, besonders Autoimmunkrankheiten, Virus- und Tumorerkrankungen und Histokompatibilitäts-Genfrequenzen belegen (vgl. den Abschnitt "Krankheitsdisponierung"). Dafür gibt es zwei mögliche Erklärungen: Einmal könnten die Histokompatibilitätsgene des Menschen gekoppelt sein mit den Genen, die die Immunantwort steuern (128) bzw. als Sonderfall könnten sie die Hormonantwort der

Lymphozyten indirekt beeinflussen über die Steuerung des Hormonmetabolismus, wie dies bei der Maus der Fall zu sein scheint (129). Oder aber, die menschlichen Histokompatibilitäts-Antigene besitzen bestimmte Strukturen gemeinsam mit den Antigenen von Tumoren, Bakterien und Viren (130, 131), was als sehr wahrscheinlich angesehen wird. Die oben erwähnten Zusammenhänge zwischen Krankheit und HL-A-Typ werden verständlich, wenn man bedenkt, daß ein Antigen niemals immunogen per se ist. Um als fremd von dem Organismus erkannt zu werden, muß es sich über ein Mindestmaß hinaus von ihm unterscheiden. Das bedeutet z.B. für ein Virus, daß es um so virulenter ist, je ähnlicher sein Antigenmuster (bzw. das Muster, das es sich auf seiner Außenhaut zugelegt hat (Mimikry)) mit dem des Wirtes ist. Bei einem Tumor heißt das, daß die Abwehrlage des Körpers um so schlechter ist, je ähnlicher die Tumorantigene den körpereigenen HL-A-Antigenen sind. Zum Beispiel treten bei Eskimomüttern maligne Chorionepitheliome zehnmal häufiger auf als bei europäischen Müttern (132), weil bei den Eskimos ein Teil der bekannten HL-A-Spezifitäten äußerst selten ist und Mutter und Kind deshalb öfter HL-A-identisch sind. Anders sieht JERNE die Bedeutung der Variabilität. Er begreift die interindividuelle Differenzierung der Antigene als Grundlage für die individuellen Spezifitätsspektren der Antikörper (30). Ausgehend von der Burnet'schen Clonal-Sections-Theorie (1959), nach der eine ausdifferenzierte immunkompetente Zelle nur noch eine einzige Antikörpersorte bilden kann, spekuliert er, daß zunächst nur solche Zellen zur Antikörperproduktion und Proliferation stimuliert werden, die Antikörper gegen körpereigene Antigene produzieren können. Im Verlauf dieser Proliferation werden Mutationen auftreten, die sich weiter reproduzieren, während die nicht mutierten Zellen, die noch Antikörper gegen körpereigene Antigene bilden, zugrunde gehen (Ausbildung der Selbsttoleranz).

Er stützt sich dabei auf Tierversuche, aus denen hervorgeht, daß die Immunantwort gegen bestimmte Antigene mit bestimmten Histokompatibilitätsantigenmustern verbunden ist (31, zit. nach 1). Unbefriedigend an diesem Entwurf scheint mit, daß, indem nicht irgendwelche Vorteile für Individuen und Arten aufgezeigt werden können, die Notwendigkeit dieser Entwicklung nicht demonstriert wird.

Zur Komplexität:
Die Variabilität der Histokompatibilitätsantigene zwischen Arten und Individuen sieht HAUGHTON (32) nur als Nebenerscheinung der Komplexität an, d.h. er schreibt der Variabilität selbst keinen biologischen Vorteil zu. Er begreift das System als ein Detektormechanismus für somatische Mutationen,

während es selbst Folge von Mutationen ist, weil Viren, die sich durch Mutationen einem resistenten Wirt anzupassen suchen, selbst einen selektiven Druck auf das Histokompatibilitätssystem ausüben (133). Er setzt dabei voraus, daß sich Gen-Mutationen durch die Antigenveränderungen dem Abwehrsystem des Organismus zu erkennen geben. Das bedeutet im einzelnen:

1. daß die Mehrzahl der Antigene auf der Zelloberfläche lokalisiert sind (bei der Maus 80 % der H2-Antigene (134); beim Menschen ist eine Prozentzahl aus der Literatur nicht zu ersehen).

2. Daß die Histokompatibilitätsgene über möglichst viele Chromosomen verteilt sind. Das trifft bei der Maus zu, beim Menschen ist er nach dem heutigen Wissensstand nicht sicher auszuschließen.

3. Daß bei allen Tierarten und beim Menschen die allogenetische Inhibition als Abwehrmechanismus gegen Verlustmutanten funktioniert.

4. Daß die die Histokompatibilität bestimmenden Strukturen stabil sind. Tatsächlich bleiben die HL-A-Antigene konstant unter Kulturbedingungen (135), während andere Antigene verloren gehen (136).

Sofern diese Bedingungen erfüllt sind, scheint ein Versuch sinnvoll, das Histokompatibilitätssystem als ein Detektormechanismus von somatischen Mutationen zu begreifen, dessen Versagen den Körper z.B. dem Wachstum maligner Zellen schutzlos ausliefert.

Über die biologische Bedeutung während der Schwangerschaft siehe Abschnitt "Schwangerschaft".

C. METHODIK

1. Überblick über den Arbeitsgang

1. Es wurden 400 Seren von 396 unausgewählten schwangeren Patientinnen der Frauenkliniken Gießen, Wetzlar und Lich auf zytotoxische antilymphozytäre Antikörper untersucht. Das Blut wurde kurz vor der Entbindung abgenommen und innerhalb von zwei Wochen untersucht. Als Untersuchungsmethode diente der Lymphozytotoxizitäts-Test nach NIH (199). Getestet wurde gegen Lymphozyten von anfangs 10, später 30 Testspendern. Als positiv wurden Seren mit Reaktionen von mindestens ++ (26 - 50 % abgetötete Zellen) angesehen. Waren die Spenderinnen positiv reagierender Seren zu erreichen, wurden innerhalb von ca. vier Wochen 200 ml Blut abgenommen und in kleinen Portionen bei -20° C, versetzt mit einem 1/100 Volumen einer 1 %-igen NaH_3-Lösung, bis zum Untersuchungstag eingefroren.

2. Sobald wie möglich wurden die Seren gegen die Lymphozyten von 10 (30) Spendern angesetzt. Die "leeren" Plätze im Antigenmuster dieser Zellen sollten der Entdeckung neuer Antigene dienlich sein. Die Zellen waren vor Beginn der Arbeit mit dem Lymphozytotoxizitäts-Test durch Antiseren getestet worden, die zum kleinen Teil von MAYR, KISS-MEYER-NIELSEN zur Verfügung gestellt worden waren, z.T. mit gekauften Seren, vor allem aber durch eigene Seren, deren Spezifität durch Vergleich mit den fremden Seren bestimmt worden war. Auf den Lymphozyten waren folgende Antigene bestimmt: HL-A 1, 2, 3, 9, 10, 11, W19, W28; HL-A 8, W14, 5, 7, 12, 13, W15, W27, W22, W5, W10, W17, SL.

3. Gleichzeitig mit Schritt 2 wurden die Schwangerenseren gegen die Zellen der Ehemänner angesetzt, um zu prüfen, ob die Ehefrau eventuell gegen andere Antigene als die des Ehemannes Antikörper gebildet hatte. Außerdem wurden die Patientinnen und deren Ehemänner so weit wie möglich typisiert. Dies waren 41 Fälle bei den Männern und 40 bei den Frauen. Damit war die Zahl der infrage kommenden Antikörperspezifitäten von vorne herein vermindert. Bei polyspezifischen Seren wurden, soweit möglich, die Seren gegen die Zellen der Spenderin angesetzt, um Auto-Antikörper auszuschließen.

   Es wurden 268 Plättchenabsorbate und -eluate mit Plättchen von insgesamt 75 Spendern, deren HL-A-Phänotyp bekannt war, hergestellt. Die verwendete Technik stellt eine Modifikation der Säure-Elutions-Methode von SHULMAN et al 1964 (58) dar, modifiziert nach HEINRICH und MUELLER-ECKHARDT (119).

Im Lymphozytotoxizitäts-Test wurden die Eluate und Absorbate auf ihre Spezifität geprüft gegen die Lymphozyten von durchschnittlich 30 Spendern, deren HL-A-Phänotyp ganz oder teilweise bekannt war.

II. Lymphozytotoxizitäts-Test

1. Prinzip des Lymphozytotoxizitäts-Tests

Inkubiert man komplement-fixierende antilymphozytäre Antikörper und Komplement zusammen mit zellständigen Antigenen, gegen die die Antikörper gerichtet sind, so kommt es durch das Zusammenwirken von Komplement und Antikörpern zu einer Permeabilitätsstörung der Zellwand, die zur Folge hat, daß die Zelle in Minutenschnelle schwillt und intrazelluläre Ionen, Proteine und Nukleinsäuren verliert. In diesem Zustand nimmt die Zelle Farbstoff auf (Eosin, Trypan), wodurch sie von anderen Zellen im Mikroskop unterscheidbar wird: lebende Lymphozyten sind klein und hell, während die toten deutlich größer und dunkel sind. Mit säurefreiem Formalin wird dann die Morphe toter und lebender Zellen fixiert, um das Ergebnis zu standardisieren. Damit die Ansätze nicht austrocknen, werden alle Reaktionen unter Paraffinöl durchgeführt.

Die Reaktionsstärke ist abhängig von Temperatur, Inkubationszeit, dem Verhältnis von Komplement und Serum und der Spezifität des Antikörpers zum Antigen. Das Reaktionsmuster eines Serums mit verschiedenen Lymphozyten läßt Rückschlüsse auf die Spezifität des Antikörpers zu.

2. Ausführung des Lymphozytotoxizitäts-Tests (nach der NIH-Zwei-Stufen-Methode, modifiziert nach MAYR)

a) Material

Für die Zellgewinnung:

1. Gummi arabicum
2. Ficoll-Isopaque
3. Tris-gepufferte balanzierte Salzlösung (Tris-Bss), pH = 7,45

Für den LZTT:

1. Antiseren, inaktiviert bei 56° C, 30 min. mit 1/100 Vol. 1 %-igem Na-Azid versetzt, zentrifugiert bei 15.000 UpM, 5 min.
2. Lymphozyten in Tris-Puffer suspendiert, Dichte 2.000/ul
3. Tris-Puffer, pH = 7,45 zur Verdünnung
4. Kaninchen-Komplement, lyophilisiert
5. Öl Shell Ondina 33
6. Formaldehyd
7. Eosin, 5 %-ige wässrige Lösung.

b) Vorbereitung der Testplatten

Die Felder der Testplatten (Firma Møller-Coats, Oslo) wurden unter Öl mit je 0,5 µl Testserum beschickt. Für die negative Kontrolle wurden pro Zellspender 0,5 µl Tris-Puffer auf einer Platte vorbereitet.

c) Lymphozytengewinnung

1. Zu je 30 ml defibriniertem Blut wurde 1 ml Gummi arabicum gegeben und 30 min. bei 37° C im Wasserbad inkubiert.

2. Die Erythrozyten und Granulozyten des Überstandes wurden mit steriler Watte absorbiert. Dazu wurden sie 30 min. bei 37° C inkubiert.

3. Das lymphozytenhaltige Serum wurde über 1 ml Ficoll-Isopaque geschichtet und 20 min. bei 300 UpM zentrifugiert. Erythrozyten und Granulozyten setzten sich am Boden ab. Die Lymphozyten waren als weißlicher Kreis zwischen Serum und Ficoll-Isopaque zu sehen.

4. Die Zellen der Interphase wurden gesammelt und dreimal mit Tris-Puffer gewaschen (300 UpM, 5 min.).

5. Zuletzt wurden die Zellen in Tris-Puffer suspendiert und ihre Dichte adjustiert auf 2.000/µl.

d) Zytotoxische Reaktion

Phase I:
Reaktion zwischen Lymphozyten und Antikörpern. Auf die Felder der vorbereiteten Platten wurden je 0,5 µl der Lymphozytensuspension getropft und 30 min. bei Raumtemperatur inkubiert.

Phase II:
Zellschädigung durch Komplementzusatz. Es wurden 2 µl Kaninchenkomplement hinzugefügt, gemischt und 60 min. bei Raumtemperatur inkubiert.

e) Färbung

1 µl Eosin, 15 minütige Inkubation bei Raumtemperatur.

f) Fixierung

mit 2 µl Formalin.

g) Ablesung

Die Reaktionen wurden unter einem Phasenkontrast-Mikroskop abgelesen (WILD).

h) Bewertung

Nach Euro-Transplant-Vorschrift gilt:

-	=	weniger als 10 %	abgetötete	Zellen
(+)	=	10-15 %	-"-	-"-
+	=	16-25 %	-"-	-"-
++	=	26-50 %	-"-	-"-
+++	=	51-80 %	-"-	-"-
++++	=	81-100%	-"-	-"-

Die negative Kontrolle bewegt sich bei sorgfältiger Zellzubereitung unter der 5 %-Grenze.

III. Absorption und Elution

1. Prinzip der Absorption

Inkubiert man antikörperhaltiges Serum mit zellständigem Antigen, so haften die Antikörper an den Antigenen. Zentrifugiert man das Gemisch, so bleiben in dem überstehenden Serum diejenigen Antikörper-Populationen zurück, die mit dem angebotenen Antigen nicht reagierten.

Man wählt als Zellen solche, die schon im Lymphozytotoxizitäts-Test positiv reagierten, aber auch andere, deren Antigene mit dem Immunogen des Antikörpers kreuzreagieren. Drittens wählt man solche, mit denen der Antikörper aller Wahrscheinlichkeit nicht reagieren wird, um unspezifische Reaktionen auszuschliessen.

Im letzten zeitlichen Drittel der Arbeit wurden die Absorbate folgendermaßen standardisiert: Das Antiserum wurde zur Absorption in einer Verdünnungsstufe angeboten, die zwei geometrische Stufen über der Verdünnung lag, bei der das Originalserum noch mit +/++ reagierte.

2. Prinzip der Säureelution

Setzt man unlösliche HL-A-Antigenantikörper-Komplexe für kurze Zeit einem pH von 2,8 bis 3,0 aus, so dissoziieren sie in Antigen und Antikörper, ohne daß der Antikörper durch diese kurze Prozedur wesentlich an Aktivität verliert.
Nach Zentrifugation erhält man den Antikörper im Überstand. Durch dosierte Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung kann man die Konzentration des Antikörpers im Eluat verändern. So kann man schwach reagierende Antikörper des Originals anreichern und im Lymphozytotoxizitäts-Test besser als vorher spezifizieren.
Die gleichzeitige Anwendung von Absorption und Elution erlaubt es:

1. die vermutete Spezifität eines monospezifischen Serums zu prüfen,
2. nicht kreuzreagierende Antikörper voneinander zu trennen,
3. kreuzreagierende Antikörper in ihrer Breite zu bestimmen.

3. Ausführung der Absorption und Elution

Material:

1. Plättchensuspensionen, Dichte 500.000/mm^3, suspendiert in physiologischer Kochsalzlösung mit 0,1 %-igem Natrium-Azid,
2. inaktivierte Antiseren, mit Zusatz von 1/100 Volumen 1 %-igem Natrium-Azid,
3. 0,1 n HCL-Lösung,
4. 0,02 n Nach-Lösung,
5. gepufferte physiologische NaCl -Lösung: 0,15 M NaCl und 0,0013 M Na_2PO_4; pH = 7,2 nach SØRENSEN.

0,5 ml Plättchensuspension (Dichte $3,10^9/mm^3$) und 0,5 ml Antiserum wurden eine Stunde lang bei Zimmertemperatur inkubiert. Es folgte eine 15 minütige Zentrifugation bei 3.000 UpM. Das Plättchensediment wurde dreimal in gepufferter Kochsalzlösung gewaschen, schließlich in 300 ml ungepufferter physiologischer Kochsalzlösung resuspendiert und mit 0,1 n HCL auf einen pH von 6,9 bis 7,1 eingestellt. Die Volumenmenge wurde mit gepufferter physiologischer Kochsalzlösung auf 500 µl ergänzt.

IV. Statistische Auswertung der Serographen

Aufgrund des Reaktionsmusters eines Serums wurden eine oder mehrere Vermutungen über die Spezifität eines Serums formuliert und mit dem Vier-Felder-Test getestet (167). Der χ^2-Wert dient zum Vergleich der Reaktionen eines neuen Serums mit denen eines standardisierten Antiserums. Ein χ^2-Wert, der größer als der Tafelwert ist, weist darauf hin, daß zwei Seren einen Antikörper gemeinsam haben, schließt aber nicht aus, daß sie zwei verschiedene Antikörper gegen assoziierte Antigene enthalten.
p gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der die Übereinstimmung zwischen gefundenen und erwarteten Werten zufällig ist. Es wurden nur Werte mit einer Wahrscheinlichkeit unter 5 % verwertet (p = 0,05).
r ist der Korrelationskoeffizient $r = \sqrt{\frac{\chi^2}{N}}$, der χ^2 nach der Gesamtzahl der Testfälle korrigiert, (168). Eine Spezifität wurde dann als wahrscheinlich gegeben betrachtet, wenn der Korrelationskoeffizient zwischen 0,8 und 1 variierte.

Bei der Auswertung des Materials wurden alle Ansätze mit solchen Zellen ausgelassen, die zufällig ein Antigen trugen, gegen das eine zweite Antikörperpopulation des Antiserums reagierte. Kreuzreaktionen wurden dabei nicht berücksichtigt. Außerdem wurde das Panel von solchen Zellen bereinigt, bei denen weniger als vier Antigene bestimmt waren.

D. ERGEBNISSE

I. Überblick

Zytotoxine wurden in 57 Seren (14 %) gefunden. Von insgesamt 43 absorbierten und eluierten Seren konnten 39 in ihrer Spezifität abgeklärt werden. Es hatten fünf Seren Antikörper gegen Antigene des ersten Locus, 27 gegen Antigene des zweiten, neun Antiseren hatten Antikörper gegen Antigene beider Loci. Dies ist verständlich, wenn man bedenkt, daß der erste Locus weniger Allele als der zweite hat und dadurch Mutter und Kind häufiger ein teilweise HL-A-identisches Muster haben (Tab. III, IV, V).

II. Kreuzreaktionen

1. Folgende Kreuzreaktionen traten zwischen Antigenen der ersten Serie auf (Tab. III, Fig. 2): 2 x W28, 3 x 11, unter Berücksichtigung sicherer RNEP-Phänomene: 1 x 9 x 10 x 11, 9 x 2, 2 x W19. Die Kreuzreaktionen waren insgesamt seltener und weniger vielgestaltig als zwischen Antigenen des zweiten Locus. Am häufigsten war die Kombination 2 x W28 (sechsmal). Insgesamt gab es sechs Kombinationen zwischen Spezifitäten des ersten Locus. Wie aus Figur 1 ersichtlich, gab es keine Kombination, in der ein Glied der Gruppe Anti-HL-A 5, W17, W5 einerseits und eins der Gruppe Anti-HL-A 7, 8, W14 andererseits gleichzeitig vertreten war.

   Die Kreuzreaktionen des zweiten Locus fanden sich in insgesamt 41 verschiedenen Kombinationen gegen 13 Spezifitäten gerichtet (Tab. VI, VII, Fig. 1). Nach der Häufigkeit der Kombinationen stand Anti-HL-A 5, mit acht anderen Spezifitäten 14-mal kombiniert, an erster Stelle, gefolgt von Anti-HL-A 7, ebenfalls mit acht Spezifitäten 12-mal kombiniert. Die häufigsten Kreuzreaktionen innerhalb des zweiten Locus bestanden zwischen HL-A 5 und W17 (8-mal), 5 und W5 (7-mal), 5 und W15 (4-mal), 5 und 13 (4-mal), 5 und 12 (3-mal) einerseits und zwischen HL-A 7 und W10 (9-mal), 7 und W27 (8-mal), 7 und W15 (4-mal) andererseits. Die Kreuzreaktion 8 x W14 fand sich zweimal. Ein Serum reagierte mit 8 x W14 x 7. Alle bekannten Kreuzreaktionen wurden an diesem Material bestätigt, mit Ausnahme von 1 x 3 und 10 x W19.

   Es werden zusätzlich drei seltene Kreuzreaktionen beschrieben: 1 x (9) (Serum 1291), W27 x 5 (Serum 1012) und 7 x 8 x W14 (Serum 1008) (Bericht bei 181). Sie werden genauer beschrieben unter Abschnitt D. III. 1. a) (Erläuterungen zu einzelnen Seren).

Serum-Nr.	HL-A-Phänotyp der Serumspenderin	HL-A-Phänotyp des Ehemannes	Zahl der Eluate	Antikörperspezifität
977	1,3/5,W14	2,-/W15, Gi1	4	2 + W28^{+}
919	9,10/-,-	W28,-/5,-	5	2 + W28^{+}
1196	W32,-/5,-	1,2/8, W10	7	2 + W28 + (W19)$^{+}$
1214	1,10/8,W17	2,-/7, W10	2	2 + W28 + (3?, 11?)$^{+}$
1225	1,3/7,-	2,-/12,W17	2	2 + W28^{+}
1272	3,-/7,W5	2,3/W5,-	4	2 + W28
1176	W32,-/5,-	2,-/5,12	3	2
1256	3,9/W10,-	-,-/W5,12	4	2^{+}
1291	W28,9/7,W17	1,-/5,8	5	1 (+ 9 + 10 + 11)
1247	9,-/-,-	3,-/7,5	2	3 + 11
1282	3,-/7,W14	2,-/(12),-	3	9 + (2)$^{+}$
1079	1,2/7,8	1,2/W5,-	6	9 + (2)$^{+}$
1240	3,-/5,7	3,9/7, W5	5	9

Tabelle III: Kreuzreaktionen von 13 Antiseren und ihren Eluaten (N = 52) gegen HL-A-Antigene der ersten Serie, RENAP-Phänomene mit eingeschlossen (in Klammern).
Zeichenerklärung siehe Tabelle IV.

Serum-Nr.	HL-A-Phänotyp des Serumspenders	HL-A-Phänotyp des Ehemannes	Zahl der Eluate	Antikörperspezifität
S 919	9,10/-,-	W28,-/5,-	5	5 + W17 + (Gi3?,12?)$^{+}$
S 955	n.b.	n.b.	6	5 + W5 + W15 + W17
S 960	n.b.	2,-/W27,W17	4	5 + (W15)
S 1012	1,-/7,8	-,-/W27,W10	6	5+W17+12+13+W27+W10+(W15)
S 1043	2,-/7,-	2,-/5,W17	7	5+W5+W17+W15+Gi3+12+13
S 1054	2,10/W10,-	3,-/5,7	5	5+W5+W17+13+(Gi3)
S 1065	9,W32/7,SL	2,-/5,7	4	5 + W5 + Gi1
S 1079	1,2/7,8	1,2/W5,-	6	5+W17+Gi1+Gi3+(12?,W10?)$^{+}$
S 1106	1,-/8,-	1,-/8,W15	10	5+W5+W17+12+13+W10§
S 1126	2,-/W27,-	3,10/7,(5,12,W17)	4	5+W5+W15+12+13+(Gi3)
S 1220	2,3/12,W15	2,10?/5,-	6	5 + (W5)
S 1256	3,9/W10,-	-,-/W5,12	4	5 + (W5)$^{+}$
S 1282	3,-/7,W14	2,-/(12),-	3	5 + W5 + W17 + W15^{+}
S 907	2,3/13,W5	W28,-/7,8	8	7 + W10 + W27 + (W15)
S 908	2,-/12,-	3,10/7,-	6	7 + W10 + W27 + W15§
S 930	1,3/5,12	W28,-/W5,7	9	7 + W10 + W27 + W15§
S 1021	2,-/W5,-	2,3/7,-	7	7 + W27 + (W10)
S 1044	2,-/W5,-	2,-/8,W10	4	7 + W10 + W27 + 13
S 1060	9,-/5,12	2,9/7,-	6	7 + W10 + W27 + W15
S 1196	W32/5,-	1,2/8,W10	7	7 + W10 + W15 + Gi1^{+}
S 1214	1,10/8,W17	2,-/7,W10	2	7 + W10^{+}
S 1223	1,2/8, SL	2,(10)/7,13	4	7 + W10 + W27
S 1251	2,-/W5,W18	2,-/7,8	2	7 + W10
S 1254	W32,11/W5,-	3,-/W27,-	3	7 + W27
S 1008	9,-/W5,-	1,2/8,W10	6	7 + (W10) + 8 + W14

Serum-Nr.	HL-A-Phänotyp des Serumspenders	HL-A-Phänotyp des Ehemannes	Zahl der Eluate	Antikörperspezifität
S 977	1,3/5,W14	2,-/W15,W18	4	Gi1+
S 1215	2,-/12,-	1,2/8,W15	6	Gi1
S 1206	10,-/W10,W22	-,-/7,W5	4	W5
S 1218	3,11/7,-	-,11/12,-	5	12 + 13 + W27
S 1225	1,3/7,-	2,- /12,W17	5	W17+
S 1248	1,W28/5,-	2,-/W15,-	5	W15 + W22
S 999	3,11/7,12	3,-/7,-	1	8
S 1148	n.b.	n.b.	1	8
S 948	2,-/7,W5	(W28),W32?/W14, W18?,W17?	7	8 + W14

Tabelle IV: Kreuzreaktionen von 38 Antiseren und ihren Eluaten (N = 209) gegen HL-A-Antigene der zweiten Serie, RENAP-Phänomene mit eingeschlossen (in Klammern).
+ Antiseren enthalten auch Antikörper gegen HL-A-Antigene des ersten Locus.
§ Patienten erhielten Bluttransfusionen, zusätzliche Immunisierung möglich.
n.b. = nicht bestimmt.

Serum-Nr.	HL-A-Phänotyp des Serumspenders	HL-A-Phänotyp des Ehemannes	Zahl der Eluate	Antikörperspezifität
S 943	2,3/7,-	W28,9/-,-	7	polyspezifisch
S 1055	2,11/7,-	2,9/W14,-	17	-"-
S 1113	2,-/W14,-	(10),-/W18,-	6	-"-
S 1168	9,-/W17,-	2,-/W15,-	7	-"-

Tabelle V: Vier Antiseren mit polyspezifischer Reaktion

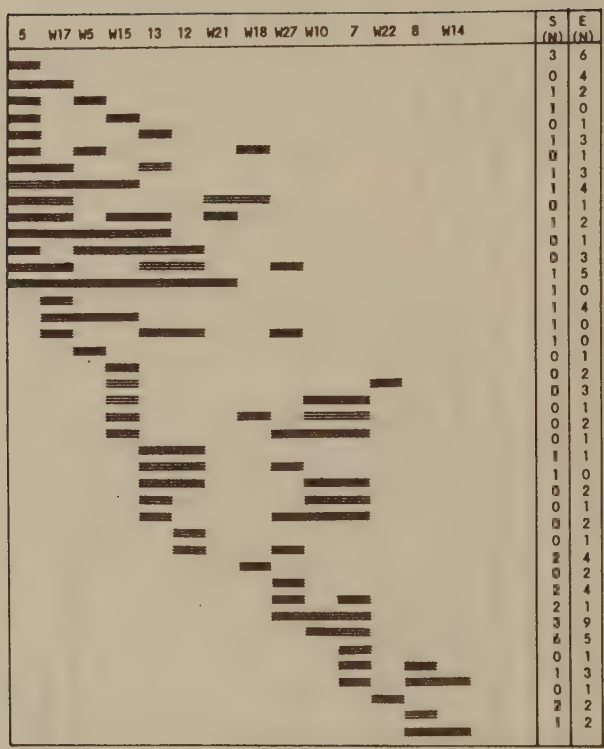
kreuzreagierende Spezifität	N	5	W17	W5	W15	13	12	Gi3	Gi1	W27	W10	7	W22	8	W14
5	33		24	21	12	12	9	6	6	6	3				
W17	30	27		17	13	13	10	7	3	3	7				
W5	27	26	19		19	15	11	4	4		4				
W15	34	12	12	15		9	9	3	3	9	15	12	3		
13	30	13	13	13	10		20	3		10	13	3			
12	26	12	12	12	12	23		4		12	12	4			
Gi3	9	22	22	11	11	11	11		11						
Gi1	8	25	13	13	13			13			13	13			
W27	27	7	4		11	11	11				26	30			
W10	33	3	6	3	15	12	9		3	21		27			
7	26				15	4	4		4	31	35			4	4
W22	1														
8	3											33			67
W14	3											33		66	

Tabelle VI: Gemeinsames Auftreten von Antikörperspezifitäten der zweiten Serie in Prozenten ausgedrückt. N ist die Gesamtheit der Antikörperkomplexe aus allen Seren und Eluaten, die die links aufgeführte Spezifität enthalten.

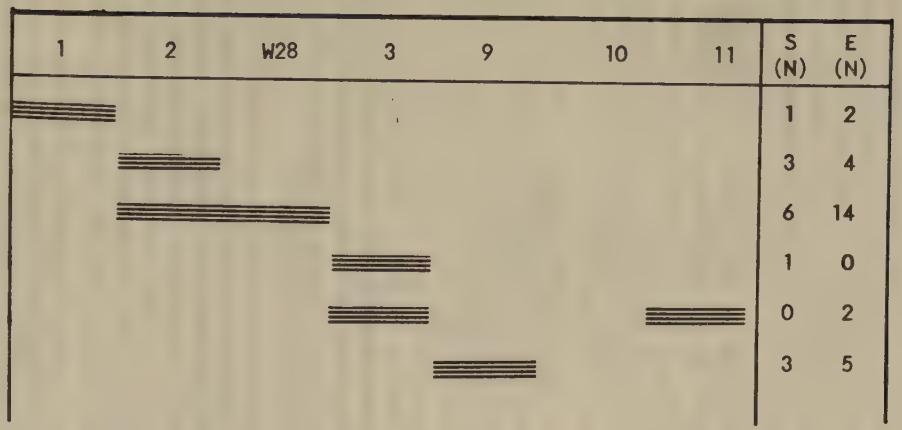
HL-A-Antigene des zweiten Locus

5	W17	W5	W15	13	12	Gi3	Gi1	W27	W10	7	W22	8	W14	
	8	7	4	4	3	2	2	2	1	–	–	–	–	5
		5	4	4	3	2	1	1	2	–	–	–	–	W17
			5	4	3	1	1	–	1	–	–	–	–	W5
				3	3	1	1	3	5	4	1	–	–	W15
					6	1	–	3	4	1	–	–	–	13
						1	–	3	3	1	–	–	–	12
							1	–	–	–	–	–	–	Gi3
								–	1	1	–	–	–	Gi1
									7	8	–	–	–	W27
										9	–	–	–	W10
											–	1	1	7
												–	–	W22
													2	8
														W14

Tabelle VII: Frequenz von Kreuzreaktionen zwischen Antigenen des zweiten Locus.



Figur 1: Kreuzreaktionen von 35 Antiseren und ihren Eluaten (N=91) ohne RNEP-Phänomene gegen HL-A-Antigene der zweiten Serie. Jeder waagerechte Streifen bedeutet eine Spezifität. Oben die Antigene der zweiten Serie, rechts die Anzahl der Seren und/oder Eluate, die die betreffende Spezifität enthalten.



Figur 2: Kreuzreaktionen von 14 Antiseren und ihren Eluaten (N=27) ohne RNEP-Phänomene gegen HL-A-Antigene der ersten Serie. Erklärungen siehe Figur 1.

1.a) Quantifizierung der Kreuzreaktionen

Es wurde eine Quantifizierung der Kreuzreaktionen durch Cluster-Analysen versucht (R.G. DAVIES: "Single linkage cluster analysis" aus: Computer programming in quantitative biology (1971), London, New York). In die Betrachtung wurden zusätzlich miteinbezogen 600 Schwangerenseren, über die im einzelnen in der Dissertation von Bernd LANGE, Gießen 1973 berichtet wird. Es wurden nur Seren von N > 5 beurteilt (gemeinsames Merkmal innerhalb einer Gruppe: ein HL-A-Antigen der Spenderin). Die iterativ errechneten Cluster wurden inhaltlich zu interpretieren versucht, dabei zeigten sich bei den einzelnen Serengruppen die unten aufgeführten inhaltlich interpretierbaren Gruppierungen (Tab. VIII).

Gruppe von Seren, deren Spender das aufgeführte Antigen besitzen	Ähnlichkeit zwischen	Ähnlichkeits-niveau
W5	7, W10	0,70
8	12, 13, W27	0,80
7	12, 13	1,0
12	12, 13	1,0
12	7,W10,W27	1,0
5	5,W21	1,0
5	W17,12, 13	1,0

Tabelle VIII

Allgemeine Interpretation: Der Ähnlichkeitskoeffizient sagt aus, in welchem Umfang Variable miteinander auftreten. Er variiert zwischen 0 und +1 und ist in etwa vergleichbar mit einem Maß wie dem des Korrelationskoeffizienten.

Inhaltliche Interpretation: Unter dem Vorbehalt der Schwierigkeit beim Übergang statistischer Aussagen über das gemeinsame Auftreten von Kreuzreaktionen zu inhaltlichen Aussagen über Antigenähnlichkeiten. Viermal wird bestätigt die Ähnlichkeit zwischen 12 und 13, die beide zum einen W17 ähneln, zum anderen W27 nahestehen. Über dieses stehen 7 und W10, welche auch untereinander ähnlich sind, mit 12 und 13 in Verbindung.

Es ist interessant, daß W21 und W17, die früher zusammen mit CM und SL^+ als SL bezeichnet wurden, sich auch hier unähnlich darstellen: W17 scheint der Siebener-Gruppe ähnlicher zu sein, als dies für W21 gilt, W21 wiederum ähnelt der Fünfer-Gruppe eher, als es W17 tut.

Diese Darstellung der Kreuzreaktionen, die sich auf die Auswertung von 83 Seren stützt, kann aufgrund des relativ geringen Umfangs des Testmaterials nicht vollständig sein. Dies ist auch eine Antwort auf die Frage, wieso zwischen serologisch nicht identischen Spezifitäten ein Ähnlichkeitskoeffizient = 1 angegeben werden kann.

2. Beziehung zwischen Antigen-Milieu und Spezifität des Antikörpers

Die Tabellen IX und X zeigen die Abhängigkeit der Antikörperspezifitäten der zweiten Serie vom HL-A-Phänotyp der Serumspender. Die Zahlen wurden nicht nach den Gen-Frequenzen standardisiert, und alleine gesehen sind sie nicht sehr aussagekräftig. Faßt man sie aber mit Tabelle VI zusammen, so läßt sich wenigstens die Tendenz ablesen: je höheren Anteil ein Antigen A an den Kreuzreaktionen eines Antigens B hat, desto geringer ist die Neigung eines Antigen-B-Trägers, Anti-A zu bilden. Oder anders ausgedrückt: ein Maß für die Kreuzreaktion zwischen A und B ist die Fähigkeit von B, seinen Träger zu hindern, Anti-A zu produzieren und umgekehrt.

So reagieren z.B. die Glieder der Gruppen 5, W17,W5 und W27, W10, 7 kaum miteinander kreuz. Träger von Antigenen der einen Gruppe bilden aber schwerpunktmäßig Antikörper gegen Antigene der anderen. Ein anderes Beispiel: HL-A 8 reagiert selten kreuz. HL-A 8-Träger werden von den meisten anderen Antigenen fast einheitlich stark immunisiert.

So gelesen gibt die Tabelle Hinweise auf zwei Sachverhalte:

a) W14-Träger produzieren keine Antikörper gegen Antigene der Gruppe 7, W10, W27. Dies bestätigt die Kreuzreaktion 7x8xW14, die in Serum 1008 gefunden wurde.
b) HL-A 12 und noch mehr HL-A 13 scheinen der Fünfer-Gruppe eher verwandt zu sein als der Siebener-Gruppe.

Um die Sicherheit dieser Sätze zu erhöhen, wäre es nötig, eine Tabelle zu erstellen nach den Typisierungsergebnissen von einer noch größeren Anzahl immunisierter Frauen.

Bei der ersten Serie lassen sich Kreuzreaktionen wegen der kleinen Zahlen schlecht ablesen. Man sieht deutlich nur, daß Anti-HL-A 2 der häufigste Antikörper ist, HL-A 2 tragende Frauen nur in einem Fall einen Antikörper gebildet haben von 204 theoretisch möglichen Fällen (Antigenfrequenz 51,7 %). Dies könnte dafür sprechen, daß HL-A 2 eine sehr komplexe Struktur ist.

HL-A-Antigene der Serumspender auf dem ersten Sublocus	Antikörper-Spezifitäten gegen HL-A-Antigene der ersten Serie							
	1	2	W28	Gi2	3	9	10	11
1	–	3	3	–	–	1	–	–
2	–	–	–	–	–	1	–	–
W28	1	–	–	–	–	–	–	–
Gi2	–	2	1	–	–	–	–	–
3	–	4	3	–	–	2	–	–
9	1	2	1	–	1	–	–	1
10	–	2	2	–	–	–	–	–
11	–	–	–	–	–	–	–	–
"X"	–	3	2	–	1	2	–	1

Tabelle IX: Beziehung zwischen HL-A-Phänotypen der Serumspender und Antikörperspezifität gegen Antigene der ersten Serie. Erklärung siehe Tabelle VI. a)

Antikörperspezifität gegen HL-A-Antigene der zweiten Serie

HL-A-Antigene der Serumspender	5	W17	W5	W15	13	12	Gi3	Gi1	W27	W10	7	W22	8	W14
5	–	–	–	3	–	–	–	2	1	2	2	1	–	–
W17	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1	–	–	–
W5	–	–	–	–	1	1	–	–	4	3	7	–	2	2
W15	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
13	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1	1	–	–	–
12	1	–	–	1	–	–	–	1	1	1	1	–	1	–
Gi3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Gi1	1	–	1	1	1	1	–	–	–	1	1	–	–	–
W27	1	–	1	1	1	1	–	–	–	–	–	–	–	–
W10	2	1	3	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–
7	5	5	3	2	3	3	2	2	2	1	–	–	1	–
W22	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
8	2	2	–	–	1	1	1	1	2	3	2	–	–	–
W14	1	1	1	1	–	–	–	1	–	–	–	–	–	–
SL	1	–	1	–	–	–	–	1	1	1	1	–	–	–
"X"	4	4	3	3	4	3	1	2	4	2	5	1	1	1

Tabelle X: Beziehung zwischen HL-A-Phänotypen der Serumspender und der Antikörperspezifität gegen Antigene der zweiten Serie. Für jede Person wurden beide Antigene aufgeführt bzw. in unsicheren Fällen alle vermuteten Spezifitäten. Unter "X" stehen die Reaktionen, wo die Antigene der Serumspender nicht bestimmbar waren.

3. RNEP-Phänomen

Antikörper bestimmter Spezifität können manchmal auch mit Plättchen von solchen Spendern absorbiert und eluiert werden, deren Lymphozyten im Originalserum nicht reagierten. Dieses RNEP-Phänomen wiesen knapp die Hälfte der 43 eluierten Seren auf: fünf Seren in acht Eluaten bei Antigenen des 1. Locus, 16 Seren in 22 Eluaten bei Antigenen des 2. Locus. Tab. XI und XII zeigen, wie sich die RNEP-Phänomene auf die einzelnen Antigene verteilen. Dabei sind besonders zu erwähnen Serum 1196, wo ein Eluat der Spezifität 2xW28 mit einer Zelle 1, < W19 hergestellt wurde, sowie das Serum 1214, bei dem ein Anti-HL-A 2 von einer Zelle mit (3,11) absorbiert und eluiert wurde. Die seltenen Fälle, wo beim Immunogen selbst das RNEP-Phänomen auftritt, sind in Tabelle XIII zusammengefaßt.

Spezifität der Eluate	eluiert von Antigen	Eluat-Nr.	Serum-Nr.
5	(W27,W15)	E 642	S 960
5	(W5,W15)	E 945	S 960
5 + W17	(12,Gi3)	E 456	S 919
5 + W17	(7,Gi3)	E 342	S 1054
5 + W17	(W15,-)	E 950	S 1079
5	(7,Gi3)	E 345	S 1126
5	(7,W5)	E 369	S 1126
5	(W5,8)	E 471	S 1220
5 + W17 + Gi1 + Gi3	(12,W10)	E 636	S 1079
5 + W5 + W15 + 12 + 13	(7,Gi3)	E 576	S 1126
7	(13,W10)	E 239	S 907
7	(W10,-)	E 240	S 907
7	(8,W15)	E 241	S 907
7	(W27,W17)	E 242	S 907
7	(13,W10)	E 255	S 1021
7 + W10	(8,W15)	E 356	S 1060
7 + W10	(5,W27)	E 357	S 1060
7 + W10	(8,W15)	E 367	S 1196
7 + 8 + W14	(12,W10)	E 715	S 1008
W27	(7,SL)	E 483	S 1254
W22	(7,W15)	E 768	S 1248
W27 + W17 + 12 + 13	(8,W15)	E 249	S 1012

Tabelle XI: RNEP-Phänomene von Antiseren gegen HL-A-Antigene der zweiten Serie. Unterstrichen sind die vermutlich absorbierenden Antigene.

Spezifität der Eluate	eluiert von Antigen	Eluat-Nr.	Serum-Nr.
1	(2,9)	E 1083	S 1291
1	(2,10)	E 1084	S 1291
1	(3,11)	E 1085	S 1291
2 + W28	(1,<W19)	E 368	S 1196
2	(3,11)	E 465	S 1214
9	(2,3)	E 544	S 1282
9	(2,11)	E 447	S 1079
9	(2,10)	E 637	S 1079

Tabelle XII: RNEP-Phänomene von Antiseren gegen HL-A-Antigene der ersten Serie. Unterstrichen sind die vermutlich absorbierenden Antigene.

Serum-Nr.	HL-A-Phänotyp des Ehemannes	Spezifität des Original-serums und der Eluate	Antigen mit RNEP	Besonderes
1079	1,2,W5,(12)	9	2	
960	2,-/W27,W17	5	W27 (W15?)	nicht gesichert, da die Eluatzelle 2,3/W27,W15 trug (Kreuzreaktion 5 - W15 möglich)
1215	1,2/8,W15	Gi 1	n.b.	

Tabelle XIII: RNEP-Phänomen bei dem Immunogen. Aufgeführt sind nur die Fälle, wo bei den Ehemännern auf dem entsprechenden Locus zwei Antigene bestimmt waren.

4. Antikörper-Verbreiterung in den Eluaten

Durch die Anreicherung des Antikörpers in den Eluaten erwiesen sich acht Antikörper als multispezifischer als im Originalserum. Dabei kam in vier Seren eine W15-Komponente zum Vorschein (Tab. XIV).

Serum-Nr.	Spezifität des Originals	Spezifität der Eluate	Locus
1272	2	2 x W28	1
1126	5 x 12	5 x 12 x 13 x W5 x W15	2
1054	5 x SL x W5	5 x SL x W5 x 13	2
1012	W27 x 13 x 12x SL	W27x13x12xSLx5(xW10)	2
1106	W15xSLx12x13xW5	W15xSLx12x13xW5x5xW10	2
1196	7 x W10	7 x W10 x W15	
908	7 x W27 x W10	7xW27 xW10xW15xW22	2
1060	7 x W27 x W10	7 x W27 x W10 x W15	2

Tabelle XIV: Verbreiterung der Antikörper-Spezifität in den Eluaten.

5. Antikörperspezifität vor und nach der Entbindung

Tabelle XV faßt die Veränderungen der Antikörperspezifität innerhalb weniger Wochen zusammen. Insgesamt waren es 13 Seren, die breiter wurden, zwei Seren deren Reaktionsspektrum sich verschmälerte. Die Antikörper gegen Antigene der ersten Serie reagierten im Höchstfall mit drei Antigenen kreuz, während bei der zweiten Serie Antikörper gegen sechs kreuzreagierende Antigene vorkamen. Eine klare Tendenz bei Multiparae, multispezifischer als Primiparae zu reagieren, fand sich allerdings nicht. Polyspezifisch reagierten dreimal zweite Parae, einmal eine dritte Para, zweimal zweite Parae, fünfmal dritte und Multiparae.

Es wurde kein einziges Serum gefunden, das bei der zweiten Blutentnahme negativ war. Die längste Persistenz eines Antikörpers Serum 977 mit einem Jahr nach der Entbindung (in Tabelle XV nicht aufgeführt, da Spezifität vor und nach der Entbindung unverändert).

Serum-Nr.	Spezifität vor der Entbindung	zusätzliche Spezifität nach der Entbindung	zeitliches Intervall zwischen den Blutentnahmen
907	7	x ?	4 Wochen
1060	7 x W27	W10	6 Wochen
1254	7 x W27	(7) x (W27) !	4 Wochen
930	7 x W10 x W27	W15	12 Wochen
1223	7 x W10 x W27	7x(W10)x(W27) (!)	16 Wochen
1012	W27 x 12 x 13	SL	6 Wochen
1044	W10 x 13	12 x 7	4 Wochen
919	5	W17	9 Wochen
955	W15 x 5 x W5	W17 x 13	7 Wochen
1220	5	x ?	32 Wochen
1054	5 x SL	W5	10 Wochen
1206	W5	x ?	10 Wochen
1008	8 x W14	7	?
1272	2	x ?	3 Wochen

Tabelle XV: Veränderung der Antikörper-Spezifität zwischen zwei Blutentnahmen vor und nach der Entbindung.
(!) steht bei Titerabfall oder/und engerer Spezifität als vorher.

6. Monospezifische Seren

Von neun Seren waren sämtliche Eluate monospezifisch (Tab. XVI). Sie stammten dreimal von Primiparae, dreimal von zweiter Parae und dreimal von dritter Parae. Sechs weitere monospezifische Seren reagierten bi- und oligispezifisch in den Eluaten.

Serum-Nr.	HL-A-Phänotyp d. Serumspenders	HL-A-Phänotyp d. Ehemannes	Spezifität	Zahl der Eluate	Sub-locus
1240	3,-/5,7	3,9/7,W5	9	5	1
1256	3,9/W10,-	-,-/W5,12	2	4	1
1176	Gi2,-/5,(W5? 12?)	2,-/5,12	2	3	1
977	1,3/5,W14	2,-/W15,W18	W18	4	2
999	3,11/7,12	3,-/7,-	8	1	2
1148	?	?	8	1	2
1206	10,(11?)/W10 (7?, W22?)	-,-/7,W5	W5	4	2
1215	2,-/12,W17	1,2/8,W15	W18	6	2
1225	1,3/7,-		W17		2

Tabelle XVI: Seren, die im Original und den Eluaten monospezifisch reagierten.

7. Beziehung zwischen dem Auftreten von HL-A-Zytotoxinen und der Zahl von Schwangerschaften und Geburten

Das vorliegende Untersuchungsgut zeigt eine signifikante Häufigkeitszunahme der HL-A-Zytotoxine mit steigender Schwangerschafts- und Geburtenzahl (vgl. Tab. XVII und XVIII).

$\chi^2 = 9{,}52_{(3;\,0{,}05)}$ und $\chi^2 = 8{,}093_{(3;\,0{,}05)}$.

Der Kontingenzkoeffizient für die Einteilung nach Schwangerschaften (C = 0,15) lag leicht über dem für die Aufschlüsselung nach Geburten (C = 0,14).

8. Die statistische Auswertung der Abort-, Transfusions- und Frühgeburts-Anamnese scheiterte an dem zu kleinen Umfang des Untersuchungsmaterials.
Die Tabellen XIX bis XXII zeigen die absoluten Zahlen.

Schwangerschaftszahl	1	2	3	4-10
Frauen mit HL-A-Zytotoxinen	19	17	12	5
Frauen ohne HL-A-Zytotoxine	151	84	40	68

Tabelle XVII: Häufigkeit von HL-A-Zytotoxinen bei schwangeren Frauen nach Schwangerschaften aufgeschlüsselt.

Anzahl der Geburten	0	1	2	3-10
Frauen mit HL-A-Zytotoxinen	23	14	12	3
Frauen ohne HL-A-Zytotoxine	161	94	30	13

Tabelle XVIII: Häufigkeit von HL-A-Zytotoxinen bei schwangeren Frauen nach Anzahl der Geburten aufgeschlüsselt.

Schwangerschaftszahl	1	2	3	4	5	6-10
Patientinnen mit Abortanamnese	0	2	1	2	0	0
Patientinnen ohne Abortanamnese	19	12	10	1	0	2

Tabelle XIX: Abortanamnese von schwangeren Frauen mit HL-A-Zytotoxinen.

Schwangerschaftszahl	1	2	3	4	5	6-10
Patientinnen mit Abortanamnese	7	7	15	8	4	3
Patientinnen ohne Abortanamnese	129	75	23	16	0	1

Tabelle XX: Abortanamnese von schwangeren Frauen ohne HL-A-Zytotoxine.

	Patientinnen mit HL-A-Zytotoxinen	Patientinnen ohne HL-A-Zytotoxine
Patientinnen mit Transfusionsanamnese	3	19
Patientinnen ohne Transfusionsanamnese	45	240

Tabelle XXI: Transfusionsanamnese schwangerer Frauen mit und ohne HL-A-Zytotoxine.

Patientinnen mit Frühgeburten	0	2
Patientinnen ohne Frühgeburten	43	290

Tabelle XXII: Frühgeburten bei Patientinnen mit und ohne HL-A-spezifischen zytotoxischen Antikörpern.

9. Zum Problem der Verwandtschaft zwischen HL-A 9 und HL-A 2

Zwecks Untersuchung einer besonderen Verwandtschaft zwischen den Antigenen HL-A 2 und HL-A 9 wurde ein Vergleich der Verteilung des Antigens HL-A 9 unter HL-A 2 negativen Frauen, die Anti-HL-A 2 produzierten oder andere Antikörper, angestellt Tab. XXIII.+)

Antigen	Antikörper		
	Anti-HL-A 2 vorhanden	Anti-HL-A 2 abwesend	Summe
HL-A 9 pos.	2	10	12
HL-A 9 neg.	11	22	33

Tabelle XXIII

+) Unter Zuhilfenahme der Ergebnisse aus zusätzlich 600 Schwangerenseren, siehe Dissertation Bernd LANGE Gießen, 1963

Zwar ist der Anteil HL-A 9 positiver Frauen mit Anti-HL-A 2 an der Gesamtzahl der HL-A 9 positiven Frauen mit anderen Antikörpern relativ kleiner als der Anteil HL-A 9 negativer Frauen mit Anti-HL-A 2 an der Gesamtzahl der HL-A 9 negativen Frauen mit anderen Antikörpern, aber die Differenz der Verhältnisse 2 : 12 und 11 : 13 ist auf dem Niveau $\alpha = 0{,}05$ nicht signifikant:

$$^{+)}z = 1{,}135;\ p = 0{,}129 > 0{,}05.$$

Daher widerspricht die statistische Auswertung dieses Materials der Hypothese von CULLEN und PICKLES (185), die, sich stützend auf eine signifikante Differenz zwischen diesen Verhältnissen, besagt, daß HL-A 9 im Laufe seiner molekularen Synthese ein HL-A 2-Stadium durchläuft. Dieses Ergebnis ist jedoch in Anbetracht der kleinen N-Zahl und trotz einer Endlichkeitskorrektur nicht stringend zu interpretieren.

III. 1. Erläuterungen zu einzelnen Seren

a) oligospezifische Seren

Serum 907 (Tab. 1) zeigt ein Anti-HL-A 7, kreuzreagierend mit W27 (E242), W15 (E241, 940, 941) und W10 (E240). Die Kreuzreaktionen sind oft so schwach, daß sie als Extras (falsch positive Reaktionen) auftauchen. Es sind im großen und ganzen nur W27 und W15-Zellen, die zusätzlich reagieren, während W10 zytotoxisch überhaupt nicht beweisbar ist, sondern nur als RNEP-Phänomen.
Dieser Serograph bestätigt die häufige Beobachtung, daß das antikörperbildende Antigen auf einer absorbierenden Zelle den Antikörper in größerem Ausmaß zu binden vermag als die kreuzreagierenden Antigene (Absorbat 238 als einziges Absorbat negativ).

Serum 908 (Tab. 2) enthält ein Anti-HL-A 7 × W10 × W27 × W15, das höchstwahrscheinlich auch mit W18 kreuzreagiert (die Extrapositivitäten betreffen zum großen Teil W18). Die Spezifität W22 erscheint als RNEP-Phänomen. Es ist nach dem Muster der verwendeten Absorptionszellen nicht auszuschließen, daß auch HL-A 13 teil hat am Antikörper.

+) $$z = \frac{p_1 - \pi - \frac{1}{2n}}{\frac{\pi(1-\pi)}{n} \cdot \frac{N-n}{N-1}}$$

Serum 919 (Tab. 3) hat zwei Antikörper: Anti W28 mit HL-A 2 und Anti-HL-A 5 mit W17 kreuzreagierend, wahrscheinlich auch mit W21, aber nicht mit W5 und W27 (E458, E459). Die auch im Serum 1043 vermutete Kreuzreaktion zwischen W21 und W17 wird an diesem Serum dadurch bestätigt, daß die Extrapositivitäten mit W21-Zellen nur in Eluaten mit 5 W17-Spezifität auftauchen.

Serum 930 (Tab. 4): Die Spezifität des Antikörpers heißt 7 x W10 x W27 x W15. Es sieht so aus, als ob bei der Absorption 962 W5 die 7 absorbiert hat, da die 12 als absorbierendes Antigen im Hinblick auf die Typisierung der Ehefrau nicht in Frage kommt. Diese Kreuzreaktion wäre in Übereinstimmung mit einer alten Einteilung VAN ROODS von 1962, in der W5 und 7 zu 4b gehörte. Hier geht die Vermutung eher in die Richtung eines zytotoxisch negativen Antikörpers Anti W5, induziert vom W5 des Ehemannes, bei dessen Absorption Anti 7 unspezifisch miterfaßt wurde.

Eluat 244 mit dem Antikörper induzierenden Antigen 7 als absorbierendes und eluierendes Antigen enthält, als Ausnahme einer allgemeinen Regel, den Antikörper nicht in der stärksten Konzentration von allen anderen Eluaten. Eluate mit W15 Zellen (E706 und E648:4 Antikörperkomponenten, E246, 705:2 Antikörperkomponenten) enthalten den Antikörper in sichtbar verschiedenen Konzentrationen, was wahrscheinlich mit der besonderen Komplexität von W15 zusammenhängt.

Serum 955 (Tab. 7) umfaßt die Komponenten 5 x W17 x W15 x W5, wahrscheinlich auch einen Teil der 12 und der 13 (siehe die Extrapositivität 2,9/12,W10 bei E228 und E448. Alle diese Komponenten außer der 12 und 13 sind durch Absorption und Elution bestätigt. Die 13 geht aus dem Eluat 643 nicht schlüssig als absorbierendes Antigen hervor. Ihre Reaktion in E644 ohne falsch negative Positivitäten läßt sie aber doch vermuten. Ein 12-Eluat ist negativ, hat aber 5 Extrapositivitäten und zwar 3mal mit W5, einmal mit 7, W15. Es dürfte der Antikörper in geringer Konzentration vorliegen.
Die Absorbate sind negativ außer A645, das schwach und nicht auswertbar reagiert, aber immer innerhalb des Positivitätenpools der Eluate bleibt. Auch dieses Serum bestätigt die Kreuzreaktion W21-W17 (E955 mit der Extrapositivität 9, W32/7,W21). Vergleiche dazu S 1060.

Serum 960 (Tab. 8) ist ein Beispiel dafür, wie ein Antigen einen Antikörper induzieren kann, der zytotoxisch ausschließlich gegen ein anderes mit ihm kreuzreagierendes Antigen wirksam ist: das W27 oder W17 des Ehemannes regte die Bildung des

Antikörpers Anti-HL-A 5 an, der von einer Zelle mit W15, W27 absorbiert und eluiert werden kann (E945). Eluat 450 mit 2,11/5,7 zeigt eine 5 und W27-Spezifität. Ob diese W27-Komponente einen gleichzeitig vorliegenden zweiten Antikörper darstellt, der mit 7 kreuzreagiert und durch W27 induziert wurde oder die 5 der Eluatzelle nur eine stärkere Affinität zum Antikörper als andere Zellen hatte, ist ohne ein Eluat mit einer 7-Zelle ohne HL-A 5 nicht zu entscheiden.

Das Serum 977 (Tab. 9) enthält zwei Antikörper, von denen der eine, Anti-HL-A 2 x W28, schon im Original klar als solcher erscheint, während Anti-W18 nur an einer positiven Reaktion im Originalserum auffällt. Der Grund dafür ist, daß die anderen W18-Zellen der Testreihe gleichzeitig ein HL-A 2 tragen. Der Antikörper 2 x W28 läßt sich sowohl durch eine 2-Zelle als auch eine W28 absorbieren und eluieren (E452, E453).
Mit diesem Gießener Serum wurde unabhängig von anderen Arbeitsgruppen ein neues Antigen gefunden und erst später die Identität zwischen diesem Gießener Antigen und W18 festgestellt. Anti-W18 fällt in den Absorbaten A452 und A453 auf, die beide ein völlig identisches, diskretes Reaktionsmuster mit drei Zellen aufweisen, von denen die eine (1,9/W17,W18) schon von der Untersuchung des Originalserums bekannt war. Die Eluate E947 und E946 mit zweien dieser drei Zellen enthalten den W18-Antikörper, Eluat E946 zusätzlich 2 x W28.

Die Tatsache, daß sich Anti-W18 in den Absorbaten 452 und 453 absolut deutlich von Anti 2 x W28 abtrennen läßt, beweist, daß diese beiden nicht kreuzreagieren. Daß W18 ferner vom 2. Locus stammen muß, geht klar daraus hervor, daß manche der mit dem Antikörper reagierenden Zellen auf dem 1. Locus voll austypisiert sind, während sie allesamt einen freien Platz auf dem zweiten Locus haben.

Serum 1008 (Tab. 11): Der Antikörper 7 x 8 x W14 wird von folgenden Zellen absorbiert: 7,13; W14,W18; 12, W10; 8,W15. Die denkbare, aber unwahrscheinliche Möglichkeit zweier nicht kreuzreagierender Antikörper 7 und 8 x W14 unter der Voraussetzung, daß gleichzeitig 8 x W14 mit 13 und W18 kreuzreagierte und 7 mit W15 ist allerdings nicht auszuschließen. Das Serum zeigt zum Teil schlechte χ^2-Werte, zum größeren Teil wegen seiner zahlreichen Extrapositivitäten, zum kleinen Teil wegen falsch negativen Reaktionen, die am meisten 7 und W14 betreffen (das Immunogen ist 8!). Das Eluat 550 mit einer 7-Zelle zeigt auch dementsprechend den am schwächsten konzentrierten Antikörper.

Serum 1012 (Tab. 12): Unter den untersuchten Antikörpern der Fünfer-Gruppe ist dieser der einzige, in dem 5 x W27 kreuzreagieren. Allerdings hat die W27-Komponente manchmal keine signifikanten χ^2-Werte, was aber nie zu Lasten von falsch negativen Reaktionen geht. Eluat 360 (2,11/5,7) mit den Spezifitäten W27,5,W17,13,12 kann nur auf die 5 zurückgehen, da die 7 als absorbierendes Antigen durch die Typisierung der Ehefrau ausgeschlossen ist. Die Kreuzreaktionen seien noch einmal anhand von Zellmuster und Eluatspezifität dargestellt:

Eluatzellmuster	Eluat	Eluatspezifität
5,7	360	W27, 5, W17, 13, 12, W18, W21
W27,SL	562	W27, 5, - - 12, W18, W21 (W10)
W18, 7	948	W27, 5, - - 12, - W21
13, W15	638	W27, 5, W17, 13, - W18, W21
2,-/12,-	640	- - - - - - -
13, W10	250	W27, 5, W17, 13, 12, W18, W21
W15,8	249	W27, - W17, 13, 12, - -
W27,W17	229	W27, 5, W17, 13, 12, - W21

Es fällt auf, daß E640 (2,-/12,-) negativ ist, während die 12 in 6 von 7 positiven Eluaten vorkommt.

Bevor nicht ein Eluat mit einer W10-Zelle ohne W27,5,W17,13, 12,W18 und W21 vorliegt, kann nicht entschieden werden, ob dieser Antikörperkomplex auch mit W10, dem zweiten Antigen des 2. Locus des Ehemannes kreuzreagiert oder nicht.

Bei Eluat 250 (1,-/13,W10) und E638 (2,-/13,W15 könnten sehr wohl auch W10 und W15 und nicht in beiden Fällen 13 absorbiert haben.

Serum 1021 (Tab. 13) enthält einen Antikörper der Siebener-Gruppe, der gegen HL-A 7 und W27 gerichtet ist, nicht aber gegen W15 (E254,716). Die Eluate 255 (1,-/13,W10: Anti7) und 552 (2,-/13,W15: negativ) lassen sich entweder so interpretieren, daß der Antikörper mit W10 sich absorbieren läßt oder daß die beiden 13-Antigene nicht identisch sind und der Antikörper sich an die 13 der Zelle 2,-/13,W15 nur in unscheinbaren Mengen bindet.

Serum 1043 (Tab. 14) enthält einen Komplex W17,5,W21,W5, 12,13,W15. Daneben liegt womöglich ein Anti-W17 vor, das mit kreuzreagiert. Der breitere Antikörper von beiden ist in sämtlichen Eluaten enthalten, seien sie mit 12-, W21-, W17- oder 5-Zellen hergestellt. In Eluat 232 und Eluat 486 scheint er allerdings um W5 x 12 bzw. nur W5 verschmälert, was aber nicht den Schluß auf einen besonderen Antikörper zuläßt. Vielmehr liegt es hier an der Vielfalt der Testzellreihen, die fast für jedes Eluat verschieden sind, daß nach Elimination der Zellen mit zwei Antigenen aus dem Antikörperspektrum in einzelnen Fällen eine Spezifität nicht mehr auswertbar ist und deshalb im Serographenschema nicht mehr erscheint.

Die Verschmälerung des Antikörpers in E 232 (W28,-/W5,12) ist zusätzlich noch auf die schwache Absorptionskraft dieser speziellen Zelle zurückzuführen.

Die Spezifitäten des zweiten Antikörpers W17 und W21 sind zwar schon im ersten breiten Antikörper eingeschlossen. Die gute Abtrennbarkeit der Spezifität W21 x W17 in Absorbat 486 (standardisiert+)) und 344 legen aber die Vermutung nahe, daß es sich um einen separaten Antikörper handelt. Die Berücksichtigung der Typisierung des Ehepaares stärkt die Vermutung.

Serum 1044 (Tab. 15): Ein Anti-W10, das sowohl mit 7,W27 und andeutungsweise mit W15 und W21 kreuzreagiert, als auch mit 12 und 13. Angesichts der Zweifel, die in Bezug auf eine scharfe Trennung der kreuzreagierenden Gruppen existieren, wäre es interessant gewesen festzustellen, ob er auch mit der 5, an deren kreuzreagierendem Komplex auch die 12 und 13 beteiligt sind, kreuzreagiert (vgl. Serum 1126).

In den Eluaten 460 und 624 (1,2-fache Serummenge) ist ein Dosiseffekt zu beobachten: der Antikörper verbreitert sich von einem Anti-W10 x (7) x 13 zu einem Anti-W10 x 7 x 13 x W27 (x W15 x W21). Ein anderer Dosiseffekt liegt dem reinen Anti-W10 in Absorbat 461 zugrunde: wahrscheinlich liegt hier kein nicht kreuzreagierendes W10 vor, sondern die 13 war nicht imstande, den Antikörper völlig zu absorbieren, wie das W10 und die 12 in Absorbat 460 und 624, so daß im Lymphozytotoxizitätstest nur noch die stärkste Spezifität zu Tage tritt.

Bei dem Antikörper des Serums 1060 (Tab. 18) handelt es sich um einen der kreuzreagierenden Siebener-Gruppe, der von dem Antigen HL-7 induziert wurde. Das Gesamtspektrum des Antikörpers 7 x W10 x W27 x W15 erscheint in Eluaten von

---

+) Standardisierung der Absorbate: Das absorbierende Serum wird bis zu der Stufe verdünnt, die zwei geometrische Verdünnungsstufen über derjenigen liegt, in der das Serum noch 26 - 50 % der Lymphozyten tötet.

denjenigen Zellen, die entweder 7 oder W15 besitzen (E256: 2,-/5,7 und E235: 2,3/W27,W15) - W27 dürfte, berücksichtigt man das Eluat 257, wohl nicht für das einbezogene W15 verantwortlich sein -.
Erklärung: Das Immunogen und nahe verwandte Antigene auf der absorbierenden Zelle haben die größte Affinität zum Antikörper. Mit der Ähnlichkeit zum Immunogen fällt auch die Affinität zum Antikörper: Anti 7 x W10 x W27 ist in den vier Eluaten erfaßt, bei denen das absorbierende Zellantigen signifikante χ^2-Werte im Original hat: E256 (2,-/5,7) mit $\chi^2 = 27,54$, E358 (2,9/12,W10) mit $\chi^2 = 18,65$, E235 (2,3/W27,W15) und E257 (2,9/W27,W17) mit $\chi^2 = 9,64$. Im Vergleich dazu: Anti-HL-A 7 x W10 findet sich in drei Eluaten mit Antigenen, denen im Durchschnitt niedrigere χ^2-Werte zuzuordnen sind: E356 (1,<W19/8,W15), W15 ist im Original nicht da; E953 (1,9/W18,W17), auch W18 taucht im Original nicht auf und in den Eluaten nur als Extrapositivität.

Das Eluat 953 (1,9/W18, W17), das Anti-7 x W10 enthält, zeigt ein RNEP-Phänomen von W18, denn wäre W17 das absorbierende Antigen, hätte das Eluat wahrscheinlich niedrigere χ^2-Werte.

Serum 1065 (Tab. 19): Dieses Serum hat drei Antikörper: Anti-HL-A 2,5 x W5 und Anti-W18. Nach den Eluaten E286 (2,3/W14,W18), E288 (2,3/5,12) und E289 (1,3/W5,-), die alle drei Anti-5, W5 und W18 enthalten, wäre möglich:

1. daß W18 und 5 und W5 kreuzreagieren,
2. daß W18 und 12 kreuzreagieren und 5 und W14 wie von TONGIO et al. (156) beschrieben.

Serum 1106 (Tab. 21) hat nach Serum 1012 den vielgestaltigsten Antikörper der Fünfer-Gruppe. Es bestärkt die Vermutung, daß W10 auch Ähnlichkeit mit der Fünfer-Gruppe haben kann.

Die beiden Eluate mit 13-Zellen (E348 und 352) enthalten das breiteste Spektrum des Antikörpers, d.h., daß die 13 dem Immunogen W15 nahe verwandt ist.

Eluatzelle	Spezifität								
	W15	W17	12	13	W5	5	W10	W18	W21
13,-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
W14	+						+		
W5,8	+								
7,13	+	+	+	+		+	(+)	+	+
W18,W17	+	+			+		+		
W17,W14	+	+					+		
5,12	+	+					+		
W5,7	+			+			(+)		
W27,W17	+	+	+	+	(+)		+		
8,W15	+	+		+	+		+		

Serum 1126 (Tab. 23) gibt ein Beispiel für einen Dosiseffekt: Der Antikörper, der im Originalserum wie ein Anti-HL-A 5 x 12 und in Eluat 345 wie ein Anti-HL-A 5 ausschaut, entpuppt sich im Eluat 576 (mit der gleichen Zelle, aber der 1,4-fachen Serummenge hergestellt) als Anti-HL-A 5 x W5 x 12 x 13 x W15, der W17 nur deshalb nicht umschließt, weil die Spenderin selbst W17 besitzt. Je nachdem, in welcher Konzentration ein Eluat den Antikörper enthält, tritt eine Spezifität als Extrapositivität oder als gut konkordanter Antikörper auf.

In Serum 1196 (Tab. 27) liegt ein Anti-HL-A 2 x W28 vor, der mit Zellen mit 1,9 und 1, < W19 absorbiert werden kann (RNEP). Daneben gibt es ein Anti-HL-A 7 x W10 x W15 x W18. Die meisten Extrapositivitäten dieses zweiten Antikörpers treten mit der Eluatzelle 3,11/W10,W22 auf.

Serum 1206 (Tab. 28): Der Antikörper Anti-W5 zeigt ein "CYPAPEN"-Phänomen. Er ist zytotoxisch wirksam, während er von W5 zwar absorbiert, aber nicht eluiert wird (Absorption positiv, Elution negativ) - vgl. TONGIO et al. (181).

Serum 1218 (Tab. 31) : Die Eluate E332, 533, 534 berechtigen zu der Annahme, daß ein kreuzreagierender Antikörper Anti-HL-A 12 x 13 x W27 vorliegt. Eluate 535 und 654 sind in diesem Sinne nicht zu verwerten, weil dabei W17 und W15 absorbiert haben können. E532 reagiert deshalb nur mit 12 allein, weil es mit einem 1:2 verdünnten Serum hergestellt wurde.

In Serum 1220 (Tab. 32) steht neben einem gut darstellbaren Anti-HL-A 5 x W5 ein Antikörper unbekannter Spezifität. Die relative Häufung der 10, W19,W32 Extrapositivitäten fällt auf.

Serum 1223 (Tab. 33): Es fällt auf die geringe Breite des siebener Antikörpers in den Eluaten. Bei höherer Konzentration würden die Kreuzreaktionen sicherlich zum Vorschein kommen, so wie es sich in den Extrapositivitäten andeutet.

Serum 1247 (Tab. 36): Der Antikörper erscheint zytotoxisch als reines Anti-HL-A 3, das nicht kreuzreagiert, keine falsch positiven oder falsch negativen Reaktionen zeigt. Seine Anreicherung im Eluat 471 (3,-/W14,-) macht seine kreuzreagierende Eigenschaft sichtbar: sie tritt bei der Untersuchung des Eluats nur bei einer einzigen Reaktion zu Tage, nämlich bei einer Zelle, die eine 11 und keine 3 besitzt. Daß es sich hier um eine 11er-Spezifität handelt, zeigt auch das Eluat 959 (2,11/SL,W17): es enthält den Antikörper in seiner ganzen Breite. Die Möglichkeit, daß der Antikörper mit der 2 der Zelle reagiert haben könnte, ist weniger wahrscheinlich, wenn man bedenkt, daß es weder im Originalserum noch im Eluat 417 einen Hinweis auf eine 2-Spezifität gab, stattdessen aber auf eine 11-Komponente.

Serum 1248 (Tab. 37): Das Originalserum ist polyspezifisch, während die 5 Eluate überraschenderweise einen relativ schmalen Antikörper W15 x W22 herausschälen. Die Spezifizierung der Antikörper im Original muß weiteren Absorptionen und Elutionen vorbehalten bleiben.

Serum 1251 (Tab. 38): Der Antikörper reagiert im Original außer mit 7 und W10-Zellen noch mit einer W15-Zelle. Die Eluate mit den Zellen (3,10/W5,7 und 2,9/W10,12) bieten ein reines Anti-7 x W10.

Serum 1254 (Tab. 39) enthält einen Antikörper, der, von W27 induziert, mit W27 stark und mit HL-A 7 schwächer reagiert. Er läßt sich von W27 auch besser als von 7 absorbieren: in E481 ist die W27-Spezifität deutlicher als in E483; der Verlust der 7 in E481 kommt daher, daß das Serum bei der Absorption 1:2 verdünnt war.

Das Anti-HL-A 2 des Serums 1256 (Tab. 40) läßt sich zwar absorbieren, aber nicht eluieren, vgl. Serum 1206. Der zweite Antikörper Anti-W5 reagiert kreuz mit HL-A 5 und nicht mit W17 und 12 (E728 und E960).

Serum 1282 (Tab. 42) hat zwei Antikörper:

1. ein Anti-HL-A 9, das sich an HL-A 2 absorbiert (E544: 2,3/5,12; die 3 ist unter Berücksichtigung des Eluats 545 (3,11/7,W15) als absorbierendes Antigen auszuschließen).
2. Ein Anti-W15 x W15 x 5 x W5. Daß das Absorbat 544 ein reines W15 enthält, Absorbat 543 (1,9/W17,W18) dagegen negativ ist, ist dadurch zu erklären, daß HL-A 5 im Vergleich mit W17 eine kleinere Struktur mit W15 gemeinsam hat, so daß die 5er-Zelle weniger Antikörper absorbiert als W17.

Serum 1291 (Tab. 43) zeigt ein RNEP-Phänomen zwischen HL-A 1 und 9: E1083 (2,9/12, SL) enthält Anti-HL-A 1. Die Kreuzreaktion 2 x 1 ist unwahrscheinlicher als 1 x 9. Um sie abzusichern, müßte noch ein Eluat mit einer 2er-Zelle ohne HL-A 1,9,10,11 gemacht werden.

b) monospezifische Seren

Zwei Seren fallen auf durch die Diskrepanz zwischen der Typisierung des Ehemannes und der Spezifität des Antikörpers: Beim Serum 999 mit einem Anti-HL-A 8 müßte, unter der Voraussetzung, daß keine außereheliche Schwangerschaft vorliegt, HL-A 8 auf den Zellen des Ehemannes so schwach sein, daß es zytotoxisch unwirksam bleibt und stark genug sein, um als Antigen zu wirken.

Bei Serum 1215 hat die Ehefrau ein Anti-W18 gebildet, das wahrscheinlich von W15 des Kindes induziert wurde. Das Eluat mit einer W15-Zelle bleibt allerdings negativ. Andere W15-Zellen wären zur Überprüfung heranzuziehen.

Tabelle 1

Serum: 907 Frau: 2,3/W5,13 Mann: W28,-/7,8

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S 907		7 + ?	1,<W19/8,W15 2,9/W27,W17 2,-/8,W27 2,W32/13,W10	32	28,00	0,81	<0,0005
A238	2,-/5,7	negativ		24			
E238	2,-/5,7	7 * W27	2,-/8,W15 1,<W19/8,W15	24	16,38	0,77	<0,0005
		7		23	15,94	0,83	<0,0005
		W27		18	4,11	0,46	<0,05
A239	1,-/13,W10	7		26	26,00	1,00	<0,0005
E239	1,-/13,W10	7 + ?	2,-/8,W15 1,<W19/8,W15	23	17,64	0,84	<0,0005
A246	3,11/W10,-	(7)		25	2,67	0,32	<0,2
E240	3,11/W10,-	7 + ?	1,<W19/8,W15 2,-/8,W15	25	17,64	0,84	<0,0005
A241	1,2/8,W15	(7)		25	20,30	0,90	<0,0005
E241	1,2/8,W15	7 + ?	1,<W19/8,W15 2,-/8,W15	26	10,61	0,63	<0,0005
A242	W32,-/W27,W17	7 + ?	2,-/8,W15 1,<W19/8,W15	30	20,62	0,82	<0,0005
E242	W32,-/W27,W17	7 + ?	2,-/8,W15 1,<W19/8,W15	26	18,48	0,84	<0,0005

- Blatt 2 -

Tabelle 1

Serum: 907 Frau: 2,3/W5,13 Mann: W28,-/7,8

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
A463	2,-/13,W15	7 x W10		20	20,00	1,00	<0,0005
		7		19	19,00	1,00	<0,0005
		W10		13	13,00	1,00	<0,0005
E463	2,-/13,W15	negativ		23			
E940	2,-/8,W15	negativ	2,11/5,7				
			2,-/8,W27	29			
E941	1,<W19/8,W15	(7) + ?	1,11/W5,8	29	5,46	0,43	<0,025
			1,<W19/8,W15				
			2,-/8,W27				

Tabelle 2

Serum: 908 Frau: 2,-/12,- Mann: 3,10/7,-

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S 908		7xW10xW27	2,-/8,W15	37	22,95	0,78	< 0,0005
		7		33	28,87	0,93	< 0,0005
		W10		24	15,27	0,79	< 0,0005
		W27		24	4,36	0,42	< 0,05
E264	3,11/7,W15	7xW10xW27xW15x W22	2,10/W14,W18	27	17,53	0,80	< 0,0005
		7	3,-/W14,-	15	8,57	0,75	< 0,005
		W10		8	1,90	0,487	< 0,2
		W27		9	3,21	0,59	< 0,1
		W15		12	6,12	0,71	< 0,025
		W22		8	1,90	0,47	< 0,2
E265	2,9/12,W10	7xW10xW15xW22	2,10/W14,W18 3,-/W14,-	27	15,56	0,75	< 0,0005
		7		18	11,52	0,80	< 0,001
		W10		11	2,93	0,50	< 0,1
		W15		14	4,38	0,558	< 0,05
		W22		11	2,93	0,50	< 0,1
E263	1,-/13,W10	7xW10xW15	2,10/W14,W18	26	22,15	0,92	< 0,0005
		7		19	15,35	0,89	< 0,0005
		W10		12	5,45	0,67	< 0,025
		W15		15	10,90	0,84	< 0,001
E942	2,10/W14,W18	7 ?		29	18,98	0,80	< 0,0005
E943	3,-/W14,-	7 ?		29	14,58	0,70	< 0,0005
E944	1,3/8,-	negativ	3,10/7,W18	29	-	-	-

Tabelle 3

Serum: 919 Frau: 9,10/-,- Mann: W28,-/5,-

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S919		2+W28; 5+W17		34	30,06	0,94	<0,0005
		2	W32?,9/W21,7	30	26,21	0,93	<0,0005
		W28		15	6,96	0,67	<0,01
		5		18	13,37	0,86	<0,0005
		W17		16	9,90	0,78	<0,005
E225	W28,-/W5/12	2 + W28		25	25,00	1,00	<0,0005
		2		24	24,00	1,00	<0,0005
		W28		13	13,00	1,00	<0,0005
A456	2,-/12,W21	5		24	24,00	1,00	<0,0005
E456	2,-/12,W21	2+W28; 5+W17	9,W32/7,W21	25	20,91	0,91	<0,0005
		2		20	16,29	0,90	<0,0005
		W28		10	4,44	0,66	<0,05
		5		10	4,44	0,66	<0,05
		W17		11	6,51	0,76	<0,02
S919 (1:4)		2 + W28		25	9,41	0,6	<0,005
		2		24	8,39	0,58	<0,005
		W28		18	8,47	0,68	<0,005
A457	3,-/W27,5	negativ		24	Ø		
E457	3,-/W27,5	5 + W17	2,9/W5,W21	24	13,02	0,73	<0,0005
		W17	W32,9/7,W21	22	9,90	0,67	<0,005
		5		21	6,30	0,54	<0,025
E458	1,11/W5,8	negativ		24	Ø		
E459	W28,-/W27,-	2 + W28		24	24,00	1,00	<0,0005
		W28		12	12,00	1,00	<0,001
		2		23	23,00	1,00	<0,0005

Tabelle 4

Serum: 930 Frau: 1,3/5,12 Mann: -,W28/W5,7

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S930		7xW10xW27xW15		30	25,60	0,80	<0,0005
		7	W28,-/W5,12	27	22,44	0,91	<0,0005
		W10		25	19,79	0,88	<0,0005
		W27		25	19,79	0,88	<0,0005
		W15		22	3,81	0,41	<0,1
E648	2,-/8,W15	7xW10xW27xW15	1,3/W5,-	26	12,82	0,70	<0,0005
		7		19	14,18	0,86	<0,0005
		W10		17	10,57	0,78	<0,005
		W27		17	3,76	0,46	<0,1
		W15		17	6,02	0,59	<0,025
E243	2,-/13,W15	7xW10,W27	2,-/8,W15	34	29,95	0,93	<0,0005
		7		28	22,90	0,90	<0,0005
		W10		23	10,97	0,63	<0,001
		W27		27	17,89	0,84	<0,0005
E244	2,-/5,7	7xW10xW27	2,-/W15,8	24	20,30	0,91	<0,0005
		7		19	15,23	0,89	<0,0005
		W10		14	8,55	0,78	<0,005
		W27		15	10,31	0,82	<0,005
E245	3,11/W10,-	7xW10xW27xW15		22	22,00	1,00	<0,0005
		7		17	17,00	1,00	<0,0005
		W10		12	12,00	1,00	<0,001
		W27		12	12,00	1,00	<0,001
		W15		12	4,80	0,63	<0,05

- Blatt 2 -

Tabelle 4

Serum: 930 Frau: 1,3/5,12 Mann: -,W28/W5,7

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
E246	1,2/8,W15	7xW27xW10	2,-/8,W15	22	11,73	0,73	<0,001
		7		20	12,17	0,77	<0,0005
		W27		16	5,56	0,58	<0,025
		W10		15	2,68	0,41	<0,02
E247	W32,-/W27,W17	7xW27		24	24,00	1,00	<0,005
		7		21	21,00	1,00	<0,005
		W27		17	17,00	1,00	<0,005
E962	W28,W32/W5,12	7		28	22,90	0,90	<0,005
E705	1,<W19/8,W15	7xW10	1,3/W5,-	19	7,36	0,66	<0,01
		7	1,2/5,8	17	3,76	0,46	<0,10
		W10		17	7,36	0,59	<0,01
E706	2,-/8,W15	7xW10xW15xW27		24	20,16	0,91	<0,0005
		7		18	18,00	1,00	<0,0005
		W10		17	17,00	1,00	<0,0005
		W15		17	17,00	1,00	<0,0005
		W27		16	7,46	0,68	<0,01

Tabelle 5

Serum: 943 Frau: 2,3/7,- Mann: W28,9/-,-

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S943		polyspezifisch					
E205	2,10/5,12	-"-					
E206	9,W32/7,W21	-"-					
E207	2,-/W15,-	-"-					
E551	W28,W32/W5,12	-"-					
E707	1,9/W17,W18	-"-					
E708	1,3/W5,W22	-"-					
E709	2,-/13,-	-"-					

Serum: 948 Frau: 2,-/7,W5 Mann: (W28),W32?/W14,(W18?,W17?)

Tabelle 6

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S948		8 + W14	1,9/W17,W18	37	18,85	0,72	< 0,0005
			2,W32/13,W15				
		8	2,9/12,W10	35	16,77	0,86	< 0,0005
		W14	2,10/7,12				
			2,9/W27,W17	30	3,49	0,33	< 0,1
E455	3,-/W14,-	8 + W14		23	23,00	1,00	< 0,0005
		8		22	22,00	1,00	< 0,0005
		W14		22	22,00	1,00	< 0,0005
E642	2,3/7,W18	negativ		25	ø		
E227	1,2/8,W15	8 + W14		26	15,75	0,77	< 0,0005
		8		24	10,90	0,67	< 0,001
		W14		22	22,00	1,00	< 0,0005
E710	2,10/7,12	negativ		25	ø		
E711	2,9/12,W10	negativ		25	ø		
E712	3,11/7,W15	negativ		25	ø		

Tabelle 7

Serum: 955 Frau: n.b. Mann: n.b.

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S955		W15x5xW17xW5x13	2,9/12,W10	44	24,88	0,75	< 0,0005
		5	9,W32/7,W21	21	13,12	0,78	< 0,0005
		W17	?	18	4,11	0,46	< 0,05
		W5		22	14,43	0,80	< 0,0005
		W15		24	16,80	0,83	< 0,0005
		13		20	0,39	0,10	< 0,6
E228	2,10/5,12	5xW17xW5xW15	2,9/12,W10	25	17,36	0,83	< 0,0005
		5		13	7,87	0,77	< 0,0005
		W17		12	1,92	0,40	< 0,2
		W5		16	12,12	0,86	< 0,0005
		W15		17	13,24	0,87	< 0,0005
A448	1,11/W5,8	5		20	20,00	1,00	< 0,0005
E448	1,11/W5,8	5xW17xW5xW15x13	9,W32/7,W21	23	18,55	0,89	< 0,0005
		5		8	3,42	0,64	< 0,1
		W17		9	5,14	0,75	< 0,025
		W5		12	8,57	0,84	< 0,005
		W15		13	9,55	0,85	< 0,005
		13		7	0,88	0,33	< 0,4
E449	2,3/W27,W15	5xW17xW5xW15	9,W32/7,W21	24	13,21	0,74	< 0,0005
		5		12	5,45	0,67	< 0,025
		W17		12	1,92	0,40	< 0,2
		W5		16	12,12	0,86	< 0,0005
		W15		16	8,60	0,73	< 0,0005

- Blatt 2 -

Tabelle 7

Serum: 955 Frau: n.b. Mann: n.b.

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
E643	2,-/13,W15	5xW17xW15xW5	12,9/12,W10	27	19,32	0,86	<0,0005
		5	9,W32/7,W21	14	7,46	0,76	<0,01
		W17		13	6,24	0,42	<0,025
		W15		14	7,46	0,72	<0,01
		W5		15	8,57	0,75	<0,005
E645	W32,-/W27,W17	W5+W15+W17	9,W32?/7,W21	28	17,08	0,78	<0,0005
		W5		21	7,13	0,57	<0,01
		W15		22	16,62	0,86	<0,0005
		W17		20	12,59	0,65	<0,0005
E961	2,9/12,W10	? pos 6, neg. 23	1,11/W5,8	29			
			3,9/7,W15				
			2,9/W5,W21				
			1,9/W5,-				
			9,-/5,12				
			2,10/7,12				

Tabelle 8

Serum: 960 Frau: n.b Mann: 2,-/W27,W17

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S960		5		36	36,00	1,00	< 0,0005
E450	2,11/5,7	5 + W27		24	24,00	1,00	< 0,0005
		5		22	22,00	1,00	< 0,0005
		W27		23	23,00	1,00	< 0,0005
E451	1,11/W5,8	negativ		25	ø		
E642	2,3/W27,W15	5		27	17,28	0,80	< 0,0005
E945	3,9/W5,W15	5		24	24,00	1,00	< 0,0005

Tabelle 9

Serum: 977 Frau: 1,3/5,W14 Mann: 2,-/W15,W18

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S977		2+W28; W18		27	27,00	1,00	<0,0005
		2		23	23,00	1,00	<0,0005
		W28		11	11,00	1,00	<0,001
		W18		12	12,00	1,00	<0,001
A452	W28,-/W5,12	W18		22	22,00	1,00	<0,0005
E452	W28,-/W5,12	2+W28		22	22,00	1,00	<0,0005
		2		21	21,00	1,00	<0,0005
		W28		11	11,00	1,00	<0,001
A453	2,11/5,7	W18		22	22,00	1,00	<0,0005
A453	2,11/5,7	2+W28		31	31,00	1,00	<0,0005
		2		30	30,00	1,00	<0,0005
		W28		20	20,00	1,00	<0,0005
E946	2,3/7,W18	2+W28;W18		26	26,00	1,00	<0,0005
		2		22	22,00	1,00	<0,0005
		W28		11	11,00	1,00	<0,001
		W18		12	12,00	1,00	<0,001
E947	3,10/7,W18	W18		26	26,00	1,00	<0,0005

Serum: 999 Frau: 3,11/7,12 Mann: 3,-/7,-

Tabelle 10

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S999		8		25	25,00	1,00	$<$ 0,0005
E454	2,-/8,W15	8		25	11,97	0,69	$<$ 0,001

Tabelle 11

Serum: 1008 Frau: 9,- /W5,- Mann: 1,2/8,W10

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1008		7x8 + W14	2,-/W17?,13	40	20,41	0,71	<0,0005
		W14	1,3/W5,W22	23	5,00	0,45	<0,05
			2,10/5,12				
		7	1,9/W17,W18	32	16,76	0,72	<0,0005
		8	W28,W32/W5,12	27	7,91	0,53	<0,005
E548	1,11/W5,8	negativ	1,<W19/8,W15	25	ø		
E549	3,-/W14,-	negativ	1,<W19/8,W15	30	ø		
			3,10/7,W18				
E550	W32,-/7,13	7+8+W14		28	15,55	0,74	<0,0005
		7		23	16,40	0,79	<0,0005
		8		22	16,62	0,86	<0,0005
		W14		19	8,97	0,68	<0,005
E714	2,10/W18,W14	7+8+W14	2,10/5,12	35	21,13	0,79	<0,0005
		7	2,9/W5,W21	27	16,06	0,76	<0,0005
		8	2,-/W17?,12	25	13,28	0,72	<0,0005
		W14		22	3,81	0,41	<0,1
E715	2,9/12,W10	7+8+W14	1,9/W17,W18	32	13,55	0,65	<0,0005
		7	2,10/5,12	22	12,24	0,67	<0,0005
			2,9/W27,W17?				
		8	2,9/W5,W21	18	7,53	0,56	<0,01
		W14	2,-/W17?,12	20	0,42	0,14	<0,6
E584	1,2/8,W15	7+8	1,9/W17,W18	25	7,66	0,55	<0,01
		7	W28,W32?/W5,12	15	5,29	0,50	<0,025
			1,9/W5,W21				
		8	2,9/W27,W17?	21	3,69	0,41	<0,10
			2,9/W5,W21				

Serum: 1012 Frau: 1,-/7,8 Mann: 3,W29/W10,-

Tabelle 12

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1012		W27x13x12xW17	W29,9/7,W21	43	19,61	0,67	< 0,0005
		W27	3,10/7,W18	30	10,15	0,61	< 0,005
		W17	2,9/W5,W21	27	7,56	0,52	< 0,01
		13	1,9/W5,-	28	6,22	0,46	< 0,025
		12		28	6,22	0,46	< 0,025
E250	1,-/13,W10	13xW27xW17x5x12	9,W29/7,W21	26	11,79	0,67	< 0,001
		W27	1,9/W5,-	15	1,60	0,31	< 0,3
		W17	3,10/7,W18	16	2,93	0,47	< 0,1
		12	2,9/W5,W21	17	4,09	0,48	< 0,05
		13		18	5,14	0,52	< 0,025
		5		16	2,93	0,42	< 0,1
E360	2,11/5,7	W27x13x5xW17x12	W29,9/7,W21	30	17,50	0,76	< 0,0005
		W27	1,9/W5,-	18	4,50	0,50	< 0,05
		13	3,10/7,W18	20	7,50	0,77	< 0,01
		5	2,9/W5,W21	18	4,50	0,50	< 0,05
		W17		18	4,50	0,50	< 0,05
		12		19	6,10	0,56	< 0,025
E562	2,9/W27,W17	W27x5xW17x13x12 (xW10)	W29,9/7,W21	27	10,17	0,61	< 0,005
		W27	1,9/W5,-	16	2,87	0,41	< 0,1
		5	3,10/7,W18	14	1,07	0,26	< 0,3
		W17	2,9/W5,W21	15	2,01	0,36	< 0,2
		13		16	2,87	0,41	< 0,1
		12		11	11,00	1,00	< 0,01
		W10		8	8,00	1,00	< 0,005

- Blatt 2 -

Tabelle 12

Serum: 1012 Frau: 1,-/7,8 Mann: 3,W29/W10,-

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
E638	2,-/13,W15	13xW17xW17x5x12	3,9/7,W15	25	10,04	0,63	<0,005
		13	1,9/W5,-	14	2,86	0,40	<0,1
		W27	2,-/W15,-	14	2,86	0,40	<0,1
		W17	3,10/7,W18	13	2,02	0,38	<0,2
		5	2,9/W5,W21	13	2,02	0,48	<0,2
		12		15	3,63	0,48	<0,1
E948	3,10/7,W18	W27+5+12	1,9/W5,-	30	11,42	0,61	<0,001
		W27	2,-/W15,-	23	11,30	0,65	<0,001
		5	2,9/W5,W21	23	11,30	0,65	<0,001
		12		24	0,68	0,14	<0,5
A229	W32,-/W27,W17	negativ		30			
E229	W32,-/W27,W17	W27x5xW17x13x12	W29,9/7,W21	30	13,28	0,66	<0,0005
		W27	1,9/7,W5	18	1,66	0,30	<0,2
		5	2,-/W15,-	18	1,66	0,30	<0,2
		W17	3,9/7,W15	19	3,07	0,40	<0,1
		13	3,10/7,W18	21	5,43	0,50	<0,025
		12	2,9/W5,W21	20	4,31	0,45	<0,05
E249	1,2/8,W15	W27x13xW17x12		25	11,84	0,68	<0,001
		W27		21	21,00	1,00	<0,0005
		13		21	13,26	0,79	<0,0005
		W17		20	20,00	1,00	<0,0005
		12		20	4,21	0,45	<0,05

Tabelle 13

Serum: 1021 Frau: 2,-/W5,- Mann: 2,3/7,-

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1021		7 x W27		41	41,00	1,00	<0,0005
		7		37	37,00	1,00	<0,0005
		W27		32	32,00	1,00	<0,0005
A251	2,-/5,7	negativ		22			
E251	2,-/5,7	7 x W27	2,-/8,W15	22	14,67	0,89	<0,0005
		7		20	16,15	0,89	<0,0005
		W27		14	2,43	0,41	<0,2
A252	W32,-/W27,W17	7		20	12,85	0,80	<0,0005
E252	W32,-/W27,W17	7 x W27		19	21,00	1,00	<0,0005
		W27		14	14,00	1,00	<0,0005
		7		19	19,00	1,00	<0,0005
A253	2,3/W27,W15	negativ		25			
E253	2,3/W27,W15	7 x W27		25	25,00	1,00	<0,0005
		7		23	23,00	1,00	<0,0005
		W27		18	18,00	1,00	<0,0005
A254	1,2/8,W15	7 x W27		25	25,00	1,00	<0,0005
		7		24	24,00	1,00	<0,0005
		W27		20	20,00	1,00	<0,0005
E254	1,2/8,W15	negativ		25			
A255	1,-/13,W10	7		21	8,75	0,64	<0,005
E255	1,-/13,W10	7		21	21,00	1,00	<0,0005
A552	2,-/13,W15	7 + ?	1,9/W5,- 1,2/W5,-	29	7,47	0,5	<0,01
E552	2,-/13,W15	negativ		27			

- Blatt 2 -

Tabelle 13

Serum: 1021 Frau: 2,-/W5,- Mann: 2,3/7,-

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
A716	2,-/8,W15	7 x W27		25	25,00	1,00	< 0,0005
		W27		21	21,00	1,00	< 0,005
		7		24	24,00	1,00	< 0,0005
E716	2,-/8,W15	negativ		25			

Serum: 1043 Frau: 2,-/7,- Mann: 2,-/5,W17

Tabelle 14

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1043		5xW17xW5x12x13x W15xW21		41	20,39	0,7	<0,0005
		5		15	15,00	1,00	<0,0005
		W17		16	16,00	1,00	<0,0005
		W5		15	7,50	0,70	<0,01
		12		16	16,00	1,00	<0,0005
		13		15	15,00	1,00	<0,0005
		W15		17	7,96	0,68	<0,005
		W21		13	13,00	1,00	<0,0005
E633	2,9/12,W10	5xW17xW15x12x13x W5xW21	3,10/7,W18	26	12,90	0,70	<0,0005
		5		7	3,73	0,72	<0,1
		W17		8	4,80	0,77	<0,05
		W15		9	5,76		<0,025
		12		9	5,76		<0,025
		13		7	3,73	0,72	<0,1
		W5		7	1,21	0,41	<0,3
		W21		6	2,40	0,63	<0,1
E344	9,W32?/7,W21	5xW17xW15x12x13x W15xW21	3,10/7/W18	23	16,38	0,84	<0,0005
		5		5	1,87	0,60	<0,2
		W17		6	3,00	0,70	<0,1
		W5		6	3,00	0,70	<0,1
		12		6	3,00	0,70	<0,1

Serum: 1043 — Frau: 2,-/7,- — Mann: 2,-/5,W17

- Blatt 2 -

Tabelle 14

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
E344		13		6	3,00	0,70	<0,1
		W15		10	6,42	0,80	<0,025
		W21		5	1,87	0,60	<0,2
A344	9,W32?/7,W21	W17xW21	2,-/W15,-	21	17,25	0,88	<0,0005
		W17		21	15,81	0,86	<0,0005
		W21		19	11,92	0,78	<0,0001
E347	2,9/13,W17	5xW17xW5x12x13x W15xW21	3,10/7,W18	23	16,38	0,84	<0,0005
		5		5	1,87	0,6	<0,2
		W17		6	3,000	0,7	<0,1
		W5		6	3,00	0,7	<0,1
		12		6	3,00	0,7	<0,1
		13		6	3,00	0,7	<0,1
		W15		10	6,42	0,8	<0,025
		W21		5	1,87	0,6	<0,2
E230	W32,-/W27,W17	5xW17xW5x12x13x W15xW21	3,10/7,W18	24	18,24	0,87	<0,0005
		5		6	2,40	0,63	<0,2
		W17		7	3,73	0,72	<0,1
		W5		7	3,73	0,72	<0,1
		12		7	3,73	0,72	<0,1
		13		7	3,73	0,72	<0,1
		W15		11	4,41	0,63	<0,05
		W21		6	2,40	0,63	<0,2

- Blatt 3 -

Tabelle 14

Serum: 1043 Frau: 2,-/7,- Mann: 2,-/5,W17

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
E232	W28,-/W5,12	5xW17xW15x13x W21	3,10/7,W18	23	6,10	0,53	<0,025
		5		14	6,46	0,67	<0,025
		W17		15	9,23	0,78	<0,005
		W15		16	3,20	0,44	<0,1
		13		14	2,43	0,41	<0,2
		W21		14	6,46	0,67	<0,025
A486	1,2/5,8	W17xW21		22	22,00	1,00	<0,0005
		W17		20	20,00	1,00	<0,0005
		W21		18	18,00	1,00	<0,0005
E486	1,2/5,8	5xW17x12x13xW15x W21	3,10/7,W18	22	10,80	0,7	<0,005
		5	2,-/8,W27	10	2,59	0,5	<0,2
		W17		11	4,27	0,61	<0,05
		12		12	5,59	0,67	<0,025
		13		12	5,59	0,67	<0,025
		W15		12	2,74	0,46	<0,1
		W21		10	3,93	0,65	<0,05

Tabelle 15

Serum: 1044 Frau: 2,-/W5,- Mann: 2,-/8,W10

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
1044		W10+7+13		33	23,89	0,80	<0,0005
		W10		20	20,00	1,00	<0,0005
		7		25	20,30	0,90	<0,0005
		13		20	20,00	1,00	<0,0005
A460	2,9/12,W10	negativ		24	Ø		
E460	2,9/12,W10	W10+13+(7)		24	5,00	0,40	<0,05
		W10		16	16,00	1,00	<0,005
		13		17	17,00	1,00	<0,005
		7		21	2,70	0,31	<0,2
A624	2,9/12,W10	negativ		30	Ø		
E624	2,9/12,W10	7xW10x13xW27	1,<W19/8,W15	30	22,85	0,87	<0,0005
	(1,2-fache Serum-	7	2,9/W5,W21	21	14,00	0,81	<0,0005
	menge von E460)	W10		17	8,74	0,71	<0,005
		13		16	6,85	0,64	<0,01
		W27		17	8,74	0,71	<0,005
A461	2,-/13,W15	W10		23	23,00	1,00	<0,0005
E461	2,-/13,W15	13xW10x(7)?		22	11,91	0,73	<0,001
		13		18	18,00	1,00	<0,0005
		W10		17	17,00	1,00	<0,0005
		7		22	7,71	0,63	<0,01
A361	3,9/7,W15	13x12xW10x7	2,9/W27,W17?	32	9,87	0,554	<0,005
		13	2,9/W5,W21	25	11,41	0,67	<0,001
		12		25	11,41	0,67	<0,001
		7		26	2,48	0,3	<0,2
		W10		24	7,30	0,54	<0,01

- Blatt 2 -

Serum: 1044 Frau: 2,-/W5,- Mann: 2,-/8,W10

Tabelle 15

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
E361	3,9/7,W15	7xW10		31	31,00	1,00	< 0,0005
		7		28	28,00	1,00	< 0,0005
		W10		22	22,00	1,00	< 0,0005

Serum: 1054 Frau: 2,10/W10,- Mann: 3,-/5,7

Tabelle 16

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1054		5xW17xW5	9,W32/7,W21	39	30,51	0,88	<0,0005
		5		31	23,88	0,87	<0,0005
		W17		30	21,66	0,84	<0,0005
		W5		32	20,21	0,79	<0,0005
A341	2,9/13,-	5		25	25,00	1,00	<0,0005
E341	2,9/13,-	5x13xW17	9,W32/7,W21	33	19,31	0,78	<0,0005
		5	2,9/7,W21	28	15,45	0,74	<0,0005
		13		27	12,42	0,67	<0,0005
		W17		27	7,19	0,5	<0,01
A342	9,W32/7,W21	5		26	26,00	1,00	<0,0005
E342	9,W32/7,W21	5xW17+?	W32,-/7,13	33	18,28	0,74	<0,0005
		5	9,W32/7,W21	30	16,66	0,74	<0,0005
		W17		29	7,86	0,51	<0,005
A343	2,10/5,12	negativ		32	Ø		
E343	2,10/5,12	5xW5xW17		32	19,36	0,77	<0,0005
		5		27	14,85	0,74	<0,0005
		W5		27	14,85	0,74	<0,0005
		W17		26	6,85	0,51	<0,01
A462	W28,3/<SL,7	negativ		24	Ø		
E462	W28,3/<SL,7	5xW5xW17		24	16,00	0,81	<0,0005
		5		17	17,00	1,00	<0,0005
		W5		21	15,81	0,86	<0,0005
		W17		18	18,00	1,00	<0,0005

- Blatt 2 -

Tabelle 16

Serum: 1054 Frau: 2,10/W10,- Mann: 3,-/5,7

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.		Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
A485	W32,-/7,13	5			23	23,00	1,00	<0,0005
E485	W32,-/7,13	13x5+?			27	13,47	0,70	<0,0005
			13	2,9/W5,W21	25	9,64	0,61	<0,005
			5		24	11,47	0,68	<0,001
A647	1,3/W5,-	5			21	21,00	1,00	<0,0005
E647	1,3/W5,-	5xW5			27	17,58	0,80	<0,0005
			5	9,W32/7,W21	24	17,14	0,84	<0,0005
			W5		24	11,76	0,70	<0,001

Tabelle 17

Serum: 1055 Frau: 2,11/7,- Mann: 2,9/W14,-

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1055		5xW14x?	W32,-/W27,W17	30	12,95	0,65	<0,0005
		5	3,10/-,7	27	8,01	0,53	<0,005
		W14	1,2/8,W15	27	8,01	0,53	<0,005
			1,<W19/8,W15				
			1,10/7,8				
E233	W32,-/W27,W17	negativ					
E234	1,<W19/8,W15	unklar					
E281	3,-/W14,-	unklar					
E282	2,10/W14,W18	unklar					
E283	2,3/5,12	unklar					
E284	1,3/W5,-	unklar					
E285	2,-/8,W15	unklar					
E349	2,3/5,12	unklar					
E468	3,-/W14,-	unklar					
E484	3,-/7,8	unklar					
E603	W28,-/W27,W14	unklar					
E717	3,11/7,W15	unklar					
E718	3,11/5,7	unklar					
E719	2,10/W15,-	unklar					

Tabelle 18

Serum: 1060 Frau: 9,-/5,12 Mann: 2,9/7,-

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1060		7xW10xW27	1,9/W17,W18	36	32,07	0,94	<0,0005
		7		32	27,54	0,92	<0,0005
		W10		26	18,65	0,76	<0,0005
		W27		25	9,64	0,62	<0,005
A235	2,3/W27,W15	7xW10		17	17,00	1,00	<0,0005
		7		16	16,00	1,00	<0,0005
		W10		10	10,00	1,00	<0,005
E235	2,3/W27,W15	7xW10+W27+W15+?	1,9/W17,W18	25	14,00	0,74	<0,0005
		7		19	15,35	0,89	<0,0005
		W10		14	9,54	0,82	<0,005
		W27		12	1,92	0,40	<0,2
		W15		13	4,17	0,56	<0,05
A256	2,-/5,7	7		18	18,00	1,00	<0,0005
E256	2,-/5,7	7xW10+W15+W27	1,9/W17,W18	23	13,21	0,74	<0,0005
		7		18	14,31	0,88	<0,0005
		W10		13	7,87	0,77	<0,005
		W15		13	4,17	0,56	<0,05
		W27		12	1,92	0,40	<0,2
A257	2,9/W27,W17	7xW10		17	17,00	1,00	<0,0005
		7		16	16,00	1,00	<0,0005
		W10		10	10,00	1,00	<0,005
E257	2,9/W27,W17	7xW10+W27+?	1,9/W17,W18	24	17,62	0,83	<0,0005
		7		22	18,15	0,9	<0,0005
		W10		16	9,90	0,78	<0,005
		W27		15	2,68	0,41	<0,2

- Blatt 2 -

Serum: 1060 Frau: 9,-/5,12 Mann: 2,9/7,-

Tabelle 18

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
A356	1, W19/8,W15	7		25	25,00	1,00	<0,0005
E356	1, W19/8,W15	7xW10		25	25,00	1,00	<0,0005
A357	3,-/5,W27	7xW10		23	23,00	1,00	<0,0005
		7		22	22,00	1,00	<0,0005
		W10		16	16,00	1,00	<0,0005
E357	3,-/5,W27	7xW10		24	13,33	0,74	<0,0005
		7		22	13,03	0,76	<0,0005
		W10		20	12,09	0,79	<0,001
A358	2,9/12,W10	7		25	25,00	1,00	<0,0005
E358	2,9/12,W10	7+W10+W27		28	24,15	0,92	<0,0005
		7		22	22,00	1,00	<0,0005
		W10		19	19,00	1,00	<0,0005
		W27		12	7,87	0,77	<0,005

Serum: 1065 Frau: 9,W32/7, SL Mann: 2,/5,7

Tabelle 19

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1065		5xW5+W18;2		40	25,87	0,77	<0,0005
		5		15	15,00	1,00	<0,0005
		W5		17	17,00	1,00	<0,0005
		W18		15	15,00	1,00	<0,0005
		2		23	16,21	0,83	<0,0005
A286	2,10/W14,W18	5xW5		37	31,29	0,91	<0,0005
		5		32	32,00	1,00	<0,0005
		W5		35	28,19	0,89	<0,0005
E286	2,10/W14,W18	5+W5+W18;2		43	6,98	0,40	<0,01
		5		29	29,00	1,00	<0,0005
		W5		33	4,64	0,37	<0,05
		W18		29	18,61	0,80	<0,0005
		2		30	3,33	0,33	<0,10
A287	2,-/8,W15	5xW5xW18		38	38,00	1,00	<0,0005
		5		29	29,00	1,00	<0,0005
		W5		32	32,00	1,00	<0,0005
		W18		31	31,00	1,00	<0,0005
E287	2,-/8,W15	2		37	3,81	0,32	<0,1
A288	2,3/5,12	negativ	1,2/8,W15	ø			
E288	2,3/5,12	5xW5+W18	2,-/8,W15	38	29,63	0,88	<0,0005
		5		27	17,28	0,80	<0,0005
		W5		31	25,50	0,34	<0,0005
		W18		29	16,67	0,75	<0,0005

- Blatt 2 -

Serum: 1065 Frau: 9,W32/7, SL Mann: 2,/5,7

Tabelle 19

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
A289	1,3/W5,-	5		28	17,95	0,8	<0,0005
E289	1,3/W5,-	W5+5+W18	2,-/8,W15	35	16,03	0,67	<0,0005
		5		29	18,61	0,8	<0,0005
		W5		31	14,04	0,67	<0,0005
		W18		28	7,86	0,51	<0,01

Serum: 1079 Frau: 1,2/7,8 Mann: 1,2/W5,-

Tabelle 20

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1079		5xW17xETxW19;9	2,-/W15,-	42	34,38	0,90	<0,0005
		5		25	17,89	0,84	<0,0005
		W17		25	17,89	0,84	<0,0005
		ET		24	15,27	0,79	<0,0005
		W18		24	15,27	0,79	<0,0005
		9		29	19,85	0,82	<0,0005
E236	W28,W32?/W5,12	negativ		25			
E447	2,11/W17,-	5xW17xETxW18;9	2,-/W15,-	24	13,59	0,75	<0,0005
		5	W32,-/7,13	15	4,28	0,52	<0,05
		W17		15	4,28	0,52	<0,05
		ET		15	4,28	0,52	<0,05
		W18		15	1,29	0,28	<0,3
		9		19	11,63	0,78	<0,001
E636	2,9/12,W10	5xW17xETxW18;9	2,W32?/13,W15	29	18,29	0,79	<0,0005
		5	2,-/W15,-	17	4,95	0,53	<0,05
		W17		18	7,87	0,65	<0,05
		ET		18	7,87	0,65	<0,05
		W18		18	7,87	0,65	<0,05
		9		21	9,45	0,67	<0,05
E637	2,10/5,12	5xW17xETxW18;9		33	33,00	1,00	<0,0005
		5		18	18,00	1,00	<0,0005
		W17		18	18,00	1,00	<0,0005
		ET		18	18,00	1,00	<0,0005
		W18		18	18,00	1,00	<0,0005
		9		22	22,00	1,00	<0,0005

- Blatt 2 -

Tabelle 20

Serum: 1079 Frau: 1,2/7,8 Mann: 1,2/W5,-

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
E950	2,-/W15,-	5xW17		29	29,00	1,00	< 0,0005
		5		25	25,00	1,00	< 0,0005
		W17		26	26,00	1,00	< 0,0005
E951	2,11/W17?,SL	5xW17xETxW18	W32,-/7,13	30	18,75	0,79	< 0,0005
		5		22	8,29	0,6	< 0,05
		W17		24	18,24	0,87	< 0,0005
		ET		22	13,93	0,72	< 0,0005
		W18		21	4,20	0,44	< 0,05

Tabelle 21

Serum: 1106 Frau: 1,-/8,- Mann: 1/8,W15

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
1106		W15+W17+12+13+ W5+W10	3,-/W14,-	39	24,74	0,79	< 0,0005
		W15	3,10/7,W18	18	9,16	0,70	< 0,005
		W17	1,3/8,-	15	6,56	0,65	< 0,025
		13		12	3,36	0,52	< 0,1
		12		22	12,32	0,74	< 0,0005
		W5		15	6,56	0,69	< 0,025
		W10		11	1,92	0,41	< 0,2
E348	2,9/13,-	W15+W17+12+13+ W5+5(+ W10)	W32?,9/7,W21	31	12,34	0,63	< 0,0005
		W15	3,10/7,W18	17	10,57	0,78	< 0,005
		W17		11	4,27	0,61	< 0,05
		12		12	5,59	0,67	< 0,025
		13		10	2,59	0,5	< 0,2
		W5		12	1,18	0,3	< 0,3
		5		11	4,27	0,61	< 0,05
		W10		10	2,59	0,5	< 0,2
E350	3,-/W14,-	W15+W10		27	27,00	1,00	< 0,0005
		W10		21	21,00	1,00	< 0,0005
		W15		25	25,00	1,00	< 0,0005
E351	1,3/W5,8	W15+?	W28,-/W5,12 3,11/W10,- 1,11/W5,8	27	8,88	0,57	< 0,005
E352	W32,-/7,13	W15+W17+13+12+5	W32?,9/7,W21	27	3,43	0,35	< 0,010

- Blatt 2 -

Tabelle 21

Serum: 1106 Frau: 1,-/8,- Mann: 1/8,W15

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
E352		W15	3,-/8,7	17	6,49	0,61	<0,025
		W17	3,10/7,W18	14	4,20	0,54	<0,05
		13	3,11/W10,-	13	3,34	0,5	<0,1
		5		12	0,06	0,24	<0,8
		12		11	0,24	0,14	<0,7
E354	2,3/5,12	W15+W17+W10		27	27,00	1,00	<0,0005
		W15		19	19,00	1,00	<0,0005
		W17		16	16,00	1,00	<0,0005
		W10		14	14,00	1,00	<0,0005
E355	3,10/W5,7	W15+13+?	3,11/W10,-	24	15,84	0,81	<0,0005
		W15		23	14,52	0,79	<0,0005
		13		18	8,47	0,68	<0,005
E333	W32,-/W27,W17	W15+W17+13+12+ (W10)+?	1,2/-,W5	22	14,72	0,81	<0,0005
		W15		15	10,31	0,82	<0,005
		W17		14	8,55	0,78	<0,005
		13		14	8,55	0,78	<0,005
		12		13	2,17	0,40	<0,2
		W10		13	5,95	0,67	<0,05
E334	1,2/8,W15	W15+W17+W5+13 (+W10)		23	19,32	0,91	<0,0005
		W15		14	14,00	1,00	<0,0005
		W17		14	14,00	1,00	<0,0005
		W5		13	7,87	0,77	<0,005
		W10		12	12,00	1,00	<0,001

- Blatt 3 -

Tabelle 21

Serum: 1106 Frau: 1,-/8,- Mann: 1/8,W15

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
E334		13		13	13,00	1,00	<0,0005
E335	1,9/W17,W18	W15+W17+W5+(W10)		22	15,23	0,83	<0,0005
		W15		16	16,00	1,00	<0,0005
		W17		16	16,00	1,00	<0,0005
		W5		14	3,94	0,53	<0,05
		W10		14	14,00	1,00	<0,0005
E336	2,-/W17,W14	W15+W17+W10	1,3/8,-	24	20,00	0,91	<0,0005
		W15		19	13,35	0,84	<0,0005
		W17		19	13,35	0,84	<0,0005
		W10		18	11,25	0,78	<0,001

Serum: 1113 Frau: 2,-/W14 Mann: (10),-/W18,-

Tabelle 22

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1113		unklar					
E487	2,-/8,W15	unklar					
E488	W28,W18/W5,12	unklar					
E489	2,9/13,-	unklar					
E346	9,W32/7,W21	unklar					
E720	2,11/5,7	unklar					
E721	2,9/5,12	unklar					

Tabelle 23

Serum: 1126 Frau: 2,-/W27 Mann: 3,10/7(5,12,W17)?

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1126		5x12+?	2,9/W5,W21	38	16,06	0,64	<0,0005
		5	9,W32/7,W21	33	19,68	0,74	<0,0005
		12		32	1,39	0,20	<0,3
A345	9,W32/7,W21	5		12	23,00	1,00	<0,0005
E345	9,W32/7,W21	5		24	2,18	0,30	<0,2
A369	3,10/W5,7	5x12		26	1,74	0,22	<0,2
		5		23	0,56	0,14	<0,5
		12		24	11,41	0,67	<0,001
E369	3,10/W5,7	5x?	W28,W32?/W5,12	26	11,91	0,67	<0,001
			2,9/12,W10				
E576	9,W32/7,W21	5xW5x12+13+W15	2,-/8,W27	28	5,98	0,45	<0,025
		5	2,9/W27,W17?	23	9,00	0,60	<0,0005
		W5		22	6,17	0,50	<0,025
		13		22	3,84	0,40	<0,05
		12		23	13,63	0,73	<0,0005
		W15		23	9,00	0,60	<0,005
E722	2,11/5,7	5	2,9/W5,W21	23	16,38	0,84	<0,0005

Tabelle 24

Serum: 1148 Frau: n.b. Mann: n.b.

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1148		8		30	30,00	1,00	< 0,0005
E466	1,2/8,W15	8		24	24,00	1,00	< 0,0005

Tabelle 25

Serum: 1168 Frau: 9,-/W17,- Mann: 2,-/ W15

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1168		12xW15+?	-,-/7,13	39	5,62	0,42	< 0,025
		12	W32,-/W17,W27	21	7,63	0,53	< 0,01
		W15	2,10/-,-	24	2,41	0,28	< 0,2
			1,3/W5,W22				
			2,9/W5				
E467	9,W29/7,W21	unklar					
E490	W28,-/W5,12	unklar					
E538	W32,-/W17,W27	negativ					
E539	2,-/8,W15	unklar					
E540	3,9/7,W15	unklar					
E541	W32,-/7,13	unklar					
E723	2,11/5,7	unklar					

Serum: 1176 Frau: W32,-/5,- Mann: 2,-/5,12

Tabelle 26

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1176		2		39	35,15	0,94	< 0,0005
E652	1,2/8,W15	2		26	26,00	1,00	< 0,0005
E762	2,-/8,W15	2		29	25,19	0,93	< 0,0005
E764	2,W29/5,12	2		28	21,00	0,86	< 0,0005

Tabelle 27

Serum: 1196 Frau: W32,-/5,- Mann: 1,2/8,W10

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1196		7+W10; 2+W28	1,9/W18,W17	43	24,86	0,76	<0,0005
		7	1,<W19/8,W15	15	8,74	0,76	<0,005
		W10		11	4,27	0,61	<0,05
		2		29	15,60	0,73	<0,0005
		W28		9	2,59	0,5	<0,2
E364	W32,10/7,8	7xW10+W15	W28,-/W5/12	31	13,78	0,66	<0,0005
		7	1,2/W5,-	23	16,13	0,83	<0,0005
		W10		17	8,74	0,71	<0,005
		W15		18	2,92	0,4	<0,10
E365	3,11/W10,W22	7xW10xW15	1,9/W18,W17	33	13,60	0,64	<0,0005
		7	W28,-/W5,12	24	7,88	0,56	<0,05
		W10	1,2/W5,-	21	7,00	0,57	<0,01
			2,9/13,W17				
		W15		21	3,86	0,42	<0,05
E366	2,11/5,7	2xW28; 7xW10	1,9/W18,W17	32	21,36	0,81	<0,0005
		2		13	6,19	0,68	<0,025
		W28		8	3,42	0,64	<0,1
		7		11	7,54	0,82	<0,01
		W10		9	5,14	0,75	<0,025
E367	1,2/8,W15	2+W28; 7 x W10		33	16,93	0,71	<0,0005
		2		19	8,14	0,64	<0,005
		W28		9	2,24	0,48	<0,2
		7		14	7,87	0,74	<0,005
		W10		10	3,75	0,6	<0,1

- Blatt 2 -

Serum: 1196 Frau: W32,-/5,- Mann: 1,2/8,W10

Tabelle 27

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
E368	1,<W19/8,W15	2xW28;7+W10+W15	1,9/W5,-	34	21,51	0,79	<0,0005
		2	1,3/W5,W22	19	0,01	0,068	<0,95
		W28		18	5,29	0,53	<0,025
		7		23	15,22	0,81	<0,0005
		W10		19	8,38	0,66	<0,005
		W15		18	5,71	0,55	<0,025
E542	1,9/W17,W18	2xW28;7xW10xW15x W18		27	19,40	0,84	<0,0005
		2		14	2,94	0,45	<0,1
		W28		8	4,44	0,66	<0,05
		7		12	2,74	0,46	<0,1
		W10		11	6,51	0,76	<0,025
		W15		10	1,40	0,37	<0,3
		W18		13	9,24	0,84	<0,005

Tabelle 28

Serum: 1206 Frau: 10,-/W10,W22 Mann: -,-/7,W5

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1206		W5	2,10/W14,W18 W32,9/7,W21 2,9/12,W10 1,3/8,-	41	20,24	0,70	< 0,0005
A653	1,3/W5,-	negativ		26	ø		
E653	1,3/W5,-	negativ		26	ø		
A531	3,10/W5,7	negativ		37	ø		
E531	3,10/W5,7	negativ		37	ø		
E724	W28,-/W5,12	negativ		23	ø		
E958	2,9/12,W10	negativ		29	ø		

Serum: 1214 Frau: 1,10/8,W17 Mann: 2,-/7,W10

Tabelle 29

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1214		2xW28;7+W10		25	25,00	1,00	< 0,0005
		2		14	14,00	1,00	< 0,0005
		W28		7	7,00	1,00	< 0,01
		7		12	12,00	1,00	< 0,001
		W10		7	7,00	1,00	< 0,01
A464	2,3/7,W18	2xW28		24	24,00	1,00	< 0,0005
		2		23	23,00	1,00	< 0,0005
		W28		12	12,00	1,00	< 0,001
E464	2,3/7,W18	2+W28; 7+W10		24	24,00	1,00	< 0,0005
		2		13	13,00	1,00	< 0,0005
		W28		6	6,00	1,00	< 0,025
		7		11	11,00	1,00	< 0,001
		W10		6	7,00	1,00	< 0,01
A465	3,11/W10,-	2xW28		22	22,00	1,00	< 0,0005
		2		21	21,00	1,00	< 0,0005
		W28		10	10,00	1,00	< 0,005
E465	3,11/W10,-	2; 7 + W10		24	19,42	0,89	< 0,0005
		2		15	15,00	1,00	< 0,0005
		W10		8	8,00	1,00	< 0,005
		7		12	8,57	0,84	< 0,005

Serum: 1215 Frau: 2,-/-,12 Mann: 1,2/8, W15

Tabelle 30

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1215		W18		33	33,00	1,00	<0,0005
E760	2,10/W14,W18	W18		29	29,00	1,00	<0,0005
E761	2,3/7,W18	W18		29	29,00	1,00	<0,0005
E1070	3,W32/W5,12	negativ					
E1071	2,10/5,12	negativ					
E1072	2,3/W27,W15	negativ					
E1073	2,9/W27,W17	negativ					

Serum: 1218 Frau: 3,11/7,- Mann: 11,-/12,-

Tabelle 31

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1218		12+13+W27		26	19,10	0,85	<0,0005
		12		17	17,00	1,00	<0,0005
		13		16	11,07	0,83	<0,001
		W27		16	11,07	0,83	<0,001
A532	2,-/5,12	negativ		20	ø		
E532	2,-/5,12	12		20	20,00	1,00	<0,0005
A533	W32,-/7,13	negativ		20	ø		
E533	W32,-/7,13	12+13		20	20,00	1,00	<0,0005
		12		18	18,00	1,00	<0,0005
		13		17	17,00	1,00	<0,0005
A534	W28,-/W5,12	negativ		20	ø		
E534	W28,-/W5,12	12		20	12,59	0,79	<0,0005
A535	W32,-/W27,W17	12		20	20,00	1,00	<0,0005
E535	W32,-/W27,W17	12+13+W27		20	12,38	0,78	<0,0005
		12		17	17,00	1,00	<0,0005
		13		15	6,96	0,68	<0,01
		W27		15	6,96	0,68	<0,01
E654	2,3/W27,W15	12+W27		24	18,94	0,88	<0,0005
		12		23	17,43	0,86	<0,0005
		W27		20	9,47	0,68	<0,005

Serum: 1220 Frau: 2,3/12,W15 Mann: 2,10/5

Tabelle 32

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1220		5+?	2,10/5,12 2,10/W14,W18 1, W19/8,W15 2,W32/13,W15 3,-/W14,- 2,9/12,W10 2,9/W27,W17 3,11/7,W15	31	9,64	0,55	<0,005
E478	2,-/5,12	5		23	23,00	1,00	<0,0005
E479	1,11/W5,8	5		22	22,00	1,00	<0,0005
E634	2,9/12,W10	negativ		22	ø		
E725	2,-/13,W15	negativ		36	ø		
E726	3,-/W14,-	negativ		36	ø		
E727	2,10/7,12	negativ		36	ø		

Serum: 1223 Frau: 1,2/8, SL Mann: 2,(10)/7,13

Tabelle 33

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1223		7		20	20,00	1,00	<0,0005
E754	2,11/5,7	7		20	20,00	1,00	<0,0005
E755	3.9/7,W15	7 + ?	2,9/12,W10	20	16,15	0,89	<0,0005
E756	2,3/7,W18	7 + ?	2,9/12,W10 2,9/W27,W17	20	13,16	0,81	<0,0005
E757	W32,-/7,13	7		20	20,00	1,00	<0,0005

Tabelle 34

Serum: 1225 Frau: 1,3/7,- Mann: 2,-/12,W17

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1225		2xW28;W17		29	29,00	1,00	< 0,0005
		2		25	25,00	1,00	< 0,0005
		W17		11	11,00	1,00	< 0,001
		W28		9	9,00	1,00	< 0,005
E758	2,-/8,W15	2 x W28		26	26,00	1,00	< 0,0005
		2		25	25,00	1,00	< 0,0005
		W28		9	9,00	1,00	< 0,005
E759	2,10/W14,W18	2 x W28		26	26,00	1,00	< 0,0005
		2		25	25,00	1,00	< 0,0005
		W28		9	9,00	1,00	< 0,005
E1074	3,11/7,W15	negativ					
E1075	3,W32/W5,12	negativ					
E1076	3,10/7,W18	negativ					

Serum: 1240 Frau: 3,-/7,5 Mann: 3,9/7,W5

Tabelle 35

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1240		9		26	26,00	1,00	< 0,0005
A646	3,9/7,W15	negativ		26	ø		
E646	3,9/7,W15	9		26	26,00	1,00	< 0,0005
E1079	2,3/W27,W15	negativ					
E1080	1,2/8,W15	negativ					
E1081	W28,10/7,< SL	negativ					
E1082	2,11/5,7	negativ					

Tabelle 36

Serum: 1247 Frau: 9,-/-,- Mann: 3,-/5,7

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1247		3		31	31,00	1,00	< 0,0005
E471	3,-/W14,-	3 x 11	2,W32?/13,W15	24	20,16	0,91	< 0,0005
		3		22	17,96	0,90	< 0,0005
		11		16	7,46	0,67	< 0,01
E959	2,11/<SL,-	3 x 11		27	22,44	0,91	< 0,0005
		3		23	23,00	1,00	< 0,0005
		11		20	12,59	0,79	< 0,0005

Serum: 1248 Frau: 1,W28/5,- Mann: 2,-/W15,-

Tabelle 37

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1248		polyspezifisch		29			
E765	1,<W19/8,W15	W15xW22	2,3/W18,7	29	23,15	0,89	< 0,0005
		W15		24	24,00	1,00	< 0,0005
		W22		27	27,00	1,00	< 0,0005
E766	W32,-/W27,W17	negativ		29	ø		
E767	2,11/W17,-	W15+W22	2,3/W18,7	29	16,67	0,75	< 0,0005
		W22		25	25,00	1,00	< 0,0005
		W15		26	14,60	0,79	< 0,0005
E768	3,9/7,W15	W22?		29	29,00	1,00	< 0,0005
E769	2,3/W27,W15	W15	2,3/W18,7	27	13,47	0,70	< 0,0005

Serum: 1251 Frau: 2,-/W5,W18 Mann: 2,-/7,8

Tabelle 38

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1251		7xW10	2,-/8,W15	23	19,32	0,91	< 0,0005
		7		20	17,32	0,90	< 0,0005
		W10		13	8,55	0,78	< 0,005
E469	3,10/W5,7	7 x W10		23	23,00	1,00	< 0,0005
		7		22	22,00	1,00	< 0,0005
		W10		14	14,00	1,00	< 0,0005
A470	2,9/12,W10	negativ					
E470	2,9/12,W10	7 x W10		24	24,00	1,00	< 0,0005
		7		23	23,00	1,00	< 0,0005
		W10		15	15,00	1,00	< 0,0005

Serum: 1254 Frau: W32,11/W5,- Mann: 3,-/W27,(W18)

Tabelle 39

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1254		W27 + 7		23	11,24	0,69	< 0,001
		W27		17	17,00	1,00	< 0,0005
		7		21	9,24	0,66	< 0,005
A482	2,-/13,W15	W27 + 7		22	8,55	0,62	< 0,005
		W27		17	17,00	1,00	< 0,0005
		7		20	6,66	0,57	< 0,01
E482	2,-/13,W15	negativ		23	ø		
A483	W28,3/7,< SL	W27 + (7)		23	5,85	0,50	< 0,025
		W27		20	20,00	1,00	< 0,0005
		7		21	3,85	0,42	< 0,05
E483	W28,3/7,< SL	W27 + ?	2,11/5,7 2,3/W18,7	23	10,40	0,67	< 0,005
A481	2,9/W27,-	negativ		23	ø		
E481	2,9/W27,-	W27		23	23,00	1,00	< 0,005

Serum: 1256 Frau: 3,9/W10,- Mann: (W28),(3)/W5,12

Tabelle 40

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1256		5 + W5; 2		39	34,94	0,94	< 0,0005
		2		29	25,26	0,93	< 0,0005
		5		18	18,00	1,00	< 0,0005
		W5		20	20,00	1,00	< 0,0005
A472	1,2/5,8	W5		23	12,42	0,73	< 0,0005
E472	1,2/5,8	5 + W5		24	14,40	0,77	< 0,0005
		5		19	19,00	1,00	< 0,0005
		W5		23	12,42	0,73	< 0,0005
E473	1,2/W5,-	5 x W5		22	18,00	1,00	< 0,0005
		5		17	17,00	1,00	< 0,0005
		W5		21	21,00	1,00	< 0,0005
E728	2,9/W27,W17	negativ		23	ø		
E960	2,10/7,12	negativ		20	ø		

Tabelle 41

Serum: 1272 Frau: 3,-/7,W5 Mann: 2,3/W5,-

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1272		2	9,W32/7,W21	34	30,06	0,94	< 0,0005
A649		negativ		27	ø		
E649	2,9/12,W10	2 × W28	9,W32/7,W21	27	22,95	0,92	< 0,0005
		2		26	22,15	0,92	< 0,0005
		W28		12	5,45	0,67	< 0,025
A650	W28,-/W5,12	2		28	28,00	1,00	< 0,0005
E650	W28,-/W5,12	2 + W28 + ?	9,W32/7,W21	28	24,15	0,92	< 0,0005
		2		27	23,20	0,92	< 0,0005
		W28		13	5,95	0,64	< 0,025
A655	1,<W19/8,W15	2 × ?	9,W32/7,W21	28	24,23	0,93	< 0,0005
E655	1,<W19/8,W15	negativ		28			
E729	9,W32/7,W21	negativ		17			

Serum: 1282 Frau: 3,-/7,W14 Mann: 2,-/(12),-

Tabelle 42

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1282		9;W15+W17+W5+5		39	28,26	0,85	< 0,0005
		9		18	18,00	1,00	< 0,0005
		W15		22	22,00	1,00	< 0,0005
		W17		15	15,00	1,00	< 0,0005
		W5		18	12,60	0,83	< 0,0005
		5		17	4,95	0,54	< 0,05
A543	1,9/W17,W18	negativ		27	ø		
E543	1,9/W17,W18	9; 5xW5,W17,W15		27	27,00	1,00	< 0,0005
		9		14	14,00	1,00	< 0,0005
		W15		15	15,00	1,00	< 0,0005
A544		W15		15	15,00	1,00	< 0,0005
E544	2,3/5,12	5xW17,W15 + W5; 9	1,3/W5,-	27	23,10	0,92	< 0,0005
		9		17	12,98	0,87	< 0,0005
		5		13	7,87	0,77	< 0,005
		W17		12	1,00	0,29	< 0,04
		W15		17	13,24	0,87	< 0,0005
A545		9		27	27,00	1,00	< 0,0005
E545	3,11/7,W15	W17+W5+W15		27	23,20	0,92	< 0,0005
		W15		21	21,00	1,00	< 0,0005
		W17		18	18,00	1,00	< 0,0005
		W5		18	11,25	0,79	< 0,001

Serum: 1291 Frau: W28,9/7,W17 Mann: (W28), 1/5,8

Tabelle 43

Serum-Nr. Eluat	Zelle	Spezifität Zytotox.	Extrapositivitäten	N	χ^2	r	p
S1291		1					
E480	1,2/W5,-	1		29	29,00	1,00	<0,0005
E689	1,2/8,W15	1		26	26,00	1,00	<0,0005
E1083	2,9/12,<SL	1		29	29,00	1,00	<0,0005
E1084	2,10/7,12	1					
E1085	3,11/7,W15	1					

E. DISKUSSION

I. Diskussion der Ergebnisse

1. Kreuzreaktionen

Die auffallende Tendenz der Antigene des HL-A-Systems, untereinander kreuzreagieren, soll im folgenden diskutiert werden.
Man weiß nicht genau, welcher Natur die Genprodukte sind; schienen die Berichte von DAVIES 1968 und 1969 (182, 183) die Annahme einer Beschaffenheit aus Lipoproteinen oder Glykoproteinen zu stützen, so machen die letzten Studien von NATHENSON 1971 (171) und REISFELD und KAHAN 1970 (172) eher wahrscheinlich, daß es sich um Polypeptide von 300 bis 500 Aminosäuren handelt. Die Verteilung elektrischer Ladungen und die Raumstruktur bei Proteinen sind von den Verhältnissen in den Trägermolekülen, in diesem Fall von den benachbarten Zellwandmolekülen, stark beeinflußt. Anti-Protein-Antikörper müssen deshalb für variable Raumstrukturen und Ladungsverhältnisse der Antigene eingerichtet sein. Es wäre denkbar, daß auf diese Weise Kreuzreaktionen aufgrund von Antigen-Ähnlichkeiten begünstigt werden. Außerdem reagieren Anti-Protein-Antikörper im allgemeinen avider als z.B. Polysaccharid/Antipolysaccharid-Systeme, die durch niedrige Affinität und damit auch Avidität gekennzeichnet sind (186).
Definiert man Spezifität einer Antikörper-Population als das Vermögen, zwischen Antigenen ähnlicher Struktur zu unterscheiden mittels der Reaktionsstärke, so mag die unterschiedliche Affinität in Polypeptid- und Polysaccharid-Systemen dafür verantwortlich sein, daß jede Antikörper-Protein-Antikörperpopulation unspezifischer reagieren wird als eine Antikörper-Population gegen Zucker.

Die Kreuzreaktionen können auch Ausdruck der starken Antigenität des HL-A-Systems sein, welche sicherlich gegeben ist. Benutzt man zur Anschauung die Angaben von SALOMON und SCHWARZ (63): daß 32 % aller Frauen mit Anti-HL-A-Antikörpern und 6 % aller Frauen ohne HL-A-Antikörper antierythrozytäre Antikörper haben, so ergibt sich, daß allen HL-A-Antikörperhäufigkeiten bei schwangeren Frauen, die gleich oder größer 8,5 %+) sind, eine Frequenz von Antikörpern gegen erythrozytäre Systeme zuzuordnen ist, die kleiner als 8,5 ist, d.h also, daß die Antigenität des HL-A-Systems in jedem Falle größer ist als die des erythrozytären.

+) Die Literaturangaben über HL-A-spezifische Zytotoxine, ohne Beachtung der Schwangerschaftszahl, streuen zwischen 8,6 % (76) und 46,7 % (77), zit. nach 76), so daß man wohl einen Prozentsatz über 8,5 als gegeben annehmen darf.

Sicherlich ist auch der komplexe Aufbau der antigenen Strukturen verantwortlich für die Kreuzreaktionen der Antikörper. Es fragt sich, welcher Art diese Komplexität ist. Nach welchem Code sind serologische Ergebnisse zu interpretieren? HIRSCHFELD (120) hat vorgeschlagen: entweder werden die Antikörper als einfach, die Antigene als komplex gedeutet, oder die Antigene als einfach, die Antikörper als komplex begriffen. Er nennt die erste Möglichkeit simple-complex-code, die zweite complex-simple-code. Ein einfacher Antikörper richtet sich dabei gegen eine Antigendeterminante, ein komplexer gegen Antigene mit mehreren Determinanten. Ein einfaches Antigen setzt sich aus einer Sorte von Determinanten zusammen, ein komplexes aus mehreren. Eine Antigendeterminante wird folgendermaßen definiert: "The simplest serological element which either alone or in combination with elements of the same or different kinds constitutes an antigen and reacts with antibodies." Keines dieser Modelle befriedigt: Code 1 führt zu komplexen Genotypen, die schwer mit den genetischen Analysen in Einklang gebracht werden können. Code 2 ermöglicht es nicht, die zum Teil widersprüchlichen serologischen Verhaltensweisen der Antigene zu erklären.

Ein anderes Modell haben BATCHELOR und SANDERSON (78) entworfen. Es besagt, daß die zur Zeit bekannten HL-A-Antigene multifaktoriell sind und die Antigene gemeinsame Untereinheiten haben. Es soll erläuternd gesagt werden, daß im Prinzip jede fremde Struktur von einer gewissen Mindestgröße ab und unter entsprechenden Kontaktbedingungen als Antigen wirken kann. Für Peptid-Antigen-Determinanten gilt als durchschnittliche Größe 8, höchstens 12 Aminosäuren. KABAT (184) hat für das Bindungsfeld eines Antikörpers 5 bis 7 Aminosäuren angegeben. Das Molekulargewicht der HL-A-Antigene nach Papainbehandlung, 35.000 - 50.000 (116, 117, 118), ist dagegen ein Vielfaches des Molekulargewichts von 8 - 12 Aminosäuren, was sich mit einem multifaktoriellen Modell vereinbart. Die Antigenuntereinheiten sind nicht als separate Einheiten anzusehen, sondern als Strukturen, die erst durch Bindung eines Antikörpers gegen die restliche Oberfläche eines antigenen Moleküls sich abgrenzen, wobei um diese Bindung sowohl Antikörper gegen nebeneinanderliegende Abschnitte als auch gegen sich überlappende konkurieren. Ein Anti-HL-A-Antiserum enthält auf diese Weise ziemlich heterogene Antikörper-Populationen. Demnach hängt die Kreuzreaktion eines Serums von der Anzahl der gemeinsamen Untereinheiten von Immunogen und kreuzreagierendem Antigen ab. Nicht zuletzt kann die spezielle Beschaffenheit der Antigenstruktur Kreuzreaktionen aufgrund der Determinanten-Ähnlichkeit, im Gegensatz zu Determinanten-Identität zulassen oder auch nicht.

So erklärt sich, daß ein Antikörper mit dem Immunogen stark reagiert, mit heterologen Antigenen schwach. Damit übereinstimmend findet man die Tendenz, daß das Immunogen auf einer

Plättchenzelle das breiteste Antikörperspektrum absorbiert. Das heißt, daß es die meisten Antikörper-Populationen aus dem Antiserum herausholt und/oder mit den einzelnen Antikörpern am stärksten reagiert. Die heterologen Antigene neigen dazu, ohne erkennbares System, meist weniger, selten mehr Spezifitäten in unterschiedlichen Kombinationen zu absorbieren.
Diesem komplexen Sachverhalt wird die multifaktorielle Theorie von BATCHELOR und SANDERSON am ehesten gerecht. Sie gibt auch eine gute Erklärung dafür, warum die Antikörper der Schwangerenseren während der Schwangerschaft spezifischer reagieren als nach der Entbindung: die Faktoren, aus denen sich ein Antigen zusammensetzt, unterscheiden sich u.a. durch ihre Immunogenität. Der Organismus bildet immer neue Antikörper aus, zuletzt gegen den schwächsten Immunogenfaktor. Bei einem monofaktoriellen Modell kann man sich die Verbreiterung nur so erklären, daß mit andauernder Stimulierung eine Aviditätszunahme Hand in Hand geht mit einer Spezifitätsabnahme (186). Eine dritte Erklärung im Sinne eines SIN-Phänomens würde auf beide Modelle passen: von FRANCIS (187) und FAZEKAS (188) beschrieben, bedeutet es, daß eine Restimulierung eines vorimmunisierten Empfängers durch ein kreuzreagierendes Antigen, in diesem Falle durch mikrobielle Stimuli vor und nach der Entbindung (189) in einer stärkeren Immunantwort gegenüber dem Originalantigen sich äußert.

2. Monospezifische Seren

Nach BATCHELOR und SANDERSON erscheint es sinnvoll, die Existenz eines monospezifischen Antiserums gegen HL-A-Antigene im Sinne WALFORDS (4) zu bezweifeln. Als "operationally monospecific" sieht WALFORD ein Serum an, "if the cells of all of 29 positively reacting thirty party persons completely absorb out the antibody, when back-tested against the original immunizing donor." Diese Bedingung reicht aber streng genommen nicht hin, weil

1. wie WALFORD es selbst sagt, es nicht auszuschließen ist, daß in dem Serum zwei oder mehr Antikörper vorliegen, die sich gegen Antigene richten, die in über 90 % der Fälle assoziiert sind.

2. Im Serum ein kreuzreagierender Antikörper sein kann und

3. das Serum nach jeder von 29 Absorptionen leer erscheinen kann, wenn ein nur synergistisch wirkender Antikörper, der in ihm enthalten ist, nicht absorbiert wurde und allein zytotoxisch nicht in Erscheinung tritt. Die neun Seren dieser Arbeit, die im Originalserum und den Eluaten monospezifisch waren, können noch nicht einmal als "operational monospecific" bezeichnet werden. Es ist denkbar, daß weitere Eluate Bi- und Oligospezifität gezeigt hätten.

3. RNEP-Phänomen

Für das RNEP-Phänomen (Reaction negative, Elution positive) - Erstbericht 1965 von CEPPELLINI (79) - gibt es nach BIAS et al. (176) und YUNIS et al. (177) mehrere Erklärungsmöglichkeiten:

1. Genetisches Phänomen im Sinne einer Mutation, die die Antigensynthese vermindert oder die Synthese eines spezifischen Inhibitors der Antigen-Antikörper-Reaktion hemmt (176).
2. Sialinsaure Mukopolysaccharide, die die antigenen Determinanten bedecken.
3. Inhibierende Serumfaktoren.
4. Interferenz mit anderen HL-A-Antigenen.
5. Zytotoxische Reaktion abhängig von einer Minimalavidität des Antikörpers.
6. Eine Art von physiologischer Variante.
7. Mangel an Antigendeterminanten auf der Zelloberfläche.

Die Dichte der HL-A-Antigene ist abhängig vom Organ (178), vom Genotypus (180), bei Retikulozyten vom Reifungsstadium (5) und bei Tumorzellen vom Zellstadium (179)+). Es ist merkwürdig, daß die RNEP-Phänomen-Häufigkeit nicht in etwa der zytotoxischen Reaktionsstärke der betroffenen Antigene proportional ist. Zum Beispiel reagiert HL-A 8 meistens sehr schwach zytotoxisch, soll aber nach WALFORD (4) nie oder selten CYNAP-Phänomene haben. Die vorliegenden Ergebnisse sind damit zu vereinbaren. Bei HL-A 9 (Serum 1291) sind RNEP-Phänomene auch sehr selten (4).

II. Diskussion der Methode

1. Wahl der Methode

Es gilt dafür das in Abschnitt "Methoden zur Leukozytengruppierung" gesagte als Grundlage.
Die Wahl des LZTT stellt hinsichtlich der Reproduzierbarkeit und Sensitivität einen Kompromiß zwischen MKBR und Leukozytenagglutination dar: eine für die Untersuchung von Kreuzreaktionen hinreichend hohe Sensitivität mußte mit etwas geringerer Reproduzierbarkeit erkauft werden.

Die Säure-Eluattechnik hat sich als besonders geeignet für Untersuchungen an Kreuzreaktionen erwiesen, weil die Konzentration des Antikörpers und damit die Antikörperbreite variabel sind. Außerdem ist von Vorteil, daß zytotoxische Anti-ABO-

---

+) vgl. den TL-Antigenverlust bei Mäuselymphozyten nach Thymusaustritt (5) und bei Plättchen die große HL-A-Antigendichte nach längerer Lagerung (115).

Antikörper, die im Original eine neue Antikörper-Spezifität vortäuschen können, nicht säureeluiert werden (190). Die Absorbate und Eluate wurden an Thrombozyten ausgeführt, weil diese viel besser als Lymphozyten über längere Zeit zu lagern sind.

2. Fehlerquellen

2.1. materialbedingte

a) Die Typisierungsseren waren nicht auf Anti-A, -B und Rhesus-Antikörper geprüft. Liegen zwei dieser drei Antikörper in einem Serum vor, so wirken sie auf AB Rh positive Lymphozyten zytotoxisch (83).

b) Typisierungsseren aus fremden Labors waren nicht an der Bevölkerung im Gießener Raum standardisiert.

c) Die Zellspender waren nicht geprüft auf Linksverschiebung: Granulozyten, Myelozyten und unreife Zellen werden leicht von Kaninchenserum unspezifisch getötet (88, 1). Die Zerfallsprodukte wirken außerdem antikomplementär (86).

d) Die Serenspender waren nicht auf leichte Urämie (88) und Rheumafaktoren (89 zit. nach 75) untersucht (erhöhte Antikomplementarität).

e) 36 % der Kaninchenseren enthalten lymphozytotoxische Antikörper, von denen manche noch bei 56° C 30 Min. (191) lang stabil sind. Kaninchenseren enthalten auch unterschiedliche Konzentrationen von Komplementantikörpern, was die unterschiedlichen Resultate beim LZTT teilweise erklärt (131).

2.2. Methodisch bedingt

1. bei der Inaktivierung

Das auf Seite 17 beschriebene Inaktivierungsverfahren verringert nicht die natürliche Antikomplementarität der Seren. Eine zu diesem Zweck ausgearbeitete Methode ist von NYMAND et al. beschrieben (84).

2. beim Lymphozytotoxizitätstest

a) Es gibt zytotoxische spezifische Nicht-HL-A-Antikörper mit einem Temperaturoptimum von 22° C, z.B. Anti-HL-B-Antikörper (85), Anti-Le^a-Antikö per (16). Außerdem wurden beschrieben Anti-A_1, -Le(a-b+-) Antikörper (153) und Anti-A_1 (190). Da Anti-HL-A-Antikörper ein Temperaturoptimun von 22 - 37° C je nach Inkubationszeit haben (86, 87 zit. nach 4), wäre zu überlegen, ob man bei der NIH-Technik nicht doch bei 37° C, dafür kürzer, inkubieren sollte, so wie es die Einstufentechnik vorschreibt, dort allerdings zu dem Zweck, das knapp bemessene Komplement zu aktivieren.

b) Bei einem ungeklärten polyspezifischen Serum mögen Kälte-Autolymphozytotoxine (150°C, 19S), die nach vielen Schwangerschaften, Transplantationen, infektiöser Mononucleose, Röteln, Masern, rheumatischen Herzkrankheiten, Hashimoto disease, Grave's disease, rheumatischer Arthritis, systemischem Lupus erythematodes und perniziöser Anämie (85, 133) auftreten, mitgespeilt haben.

c) Durch Absorption wären nicht-komplement-fixierende Anti-HL-A-Antikörper auszuschließen gewesen

d) Schließlich ist an lymphozytenspezifische Lymphozytotoxine zu denken (190).

e) Die natürliche Antikomplementarität der Seren wird bei der NIH-Methode nicht ausgeschaltet. Ein Waschvorgang zwischen Seren-Zell-Inkubation und Komplement-Zugabe wäre nützlich.

3. Kritik der statistischen Auswertung

Die Aussagekraft des χ^2-Wertes wird durch mehrere Faktoren beeinträchtigt:

1. Durch eine gewisse Beliebigkeit, mit der bestimmt wird, welche Vermutung für die Spezifität getestet wird. Der Fall wäre denkbar, daß die wirklich zutreffende Interpretation nicht geprüft wird, weil die auswertende Person nicht daran gedacht hat. Für diese Art von visueller Auswertung spricht aber, wie MUTOLSKY et al. sagen, die "iterative" Natur des Problems selbst: Es werden Antigene durch Antikörper und Antikörper durch Antigene erklärt. An diesen Feedback-Prozeß muß sich die Methode zur statistischen Auswertung angleichen.

2. Er basiert erstens auf serologischen Resultaten, die durch technische Unzulänglichkeiten beeinflußt wurden, welche quantitativ nicht erfaßt sind und zweitens der Qualität der getesteten Reagentien.

3. Der geringe Umfang des Testzell-Panels erlaubt keine stringente Interpretation der Ergebnisse. Nach SELWOOD (194) sind sogar alle Panel unter mehreren tausend Zellen unrepräsentativ. Am schlimmsten wirken sich kleine Panel bei Seren mit niedriger Reaktionsfrequenz aus. In ihrem Aufsatz "The Values of the Correlation Coefficient of Antigens Controlled by Allelic Genes in the Population at Equilibrium" (198) zeigen DÉMANT et al., daß ein signifikanter χ^2-Wert nicht erreicht werden kann, selbst bei genügend vielen Testzellen, wenn die Frequenz von allelen Genen, die zwei Antigene bestimmen, sehr hoch oder sehr niedrig ist.

4. Durch die ungeheuer komplexe Situation im HL-A-System. Man bedenke, daß selbst ein relativ gut definiertes Antigen im Vergleich mit anderen, HL-A 2, in Absorptionsstudien als außerordentlich heterogen entdeckt wurde (197). KISSMEYER-NIELSEN und KJERBYE (195) halten sogar einen χ^2-Wert für wenig interessant, sofern nicht völlige Identität besteht. Sie halten für vielmehr relevant, auf welche besondere Spezifität Extrapositivitäten zurückzuführen sind.

   Dies scheint denjenigen recht zu geben, die einen Computereinsatz deshalb fordern, weil Wissenschaft in dem Maße, wie sie exakter wird, mathematischer sein muß (146). Man sollte aber auch die Grenzen der Computeranalysen bedenken: Faktorenanalyse mit Computern hat den Nachteil, daß dabei redundante und serologisch bedeutungslose neue Faktoren postuliert werden.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 400 Seren von unausgewählten Schwangeren auf antilymphozytäre Antikörper untersucht und die Kreuzreaktionen dieser Antikörper dargestellt. Als Untersuchungsmethoden dienten der Mikrolymphozytotoxizitätstest nach NIH, modifiziert nach MAYR und die Absorptions- und Elutionsmethode nach SHULMAN, modifiziert nach HEINRICH und MUELLER-ECKHARDT.

Insgesamt fanden sich 57 positive Seren, von denen 43 absorbiert und eluiert wurden. Davon konnten 39 in ihrer Spezifität abgeklärt werden. Fünf Seren enthielten Antikörper gegen Antigene des ersten Locus, 27 gegen Antigene des zweiten Locus und neun gegen Antigene beider Loci.

Die Seren zeigten mannigfaltige Kreuzreaktionen: Antikörper gegen Antigene des 1. Locus traten in fünf verschiedenen Kombinationen auf, Antikörper gegen den 2. Locus sogar in 41 Kombinationen. Für jedes Antigen wurde die Beteiligung der übrigen Antigene an seinen Kreuzreaktionen prozentual ausgedrückt und die Beziehungen zwischen den Antikörperspezifitäten und dem Antigenmuster des immunisierten Organismus dargestellt. Eine Quantifizierung der Ähnlichkeit zwischen den einzelnen Antigenen wurde versucht.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. KISSMEYER-NIELSEN, K., E. THORSBY:
Human Transplantation Antigens. aus: Transplantation Reviews 4, Munksgaard, Kopenhagen (1970)

2. DAUSSET, J., F.T. RAPAPORT, L. LEGRAND, J. COLOMBANI, A. MARCELLI-BARGE:
Skin allograft survival in 238 human subjects. Role of specific relationship at the four gene sites of the first and second HL-A loci. aus: Histocompatibility testing (1970) 381-398, Munksgaard, Kopenhagen 1970

3. FELLOUS, M., J. DAUSSET:
Prabable Haploid Expression of HL-A Antigens on Human Spermatozoon. Nature 225 (1970) 191-193

4. WALFORD, R.L.:
The isoantigenic systems of human leukocytes. Medical and biological significance. Series Haematol. II (1969) 2

5. ANDERSON (Hrsgb.):
Reticulozytes and transplantation antigens. Biology and Surgery of Tissue Transplantation, 57-58

6. MAYR, W.R.:
HL-A-System der Transplantationsantigene. Immunpathologie und Transplantation, Hrsgb. G. Seifert, Stuttgart (1970)

7. METCHNIKOFF, E.:
Etudes sur la resorption des cellules. Ann. Inst. Pasteur 13 (1899) 737-765

8. DOAN, C.A.:
The recognition of a biologic differentiation in the white blood cells. J. amer.med.Ass. 86 (1926) 1593-1597

9. ENGELFRIET, C.P., J.J. VAN LOGHEM:
Studies on leucocyte iso- and auto-antibodies. Brit.J.Haematol. 7 (1961) 223-238

10. PAYNE, R.:
Leucocyte agglutinins in human sera. Arch. intern. Med. 99 (1957) 587-606

11. PAYNE, R., M.R. ROLFS:
Fetomaternal observations on leukoagglutinin transfusionsreactions. Amer. J. Med. 29 (1960) 449-458

12. MEDAWAR, P.B.:
Immunity to homologous grafted skin. II. The relationship between the antigens of blood and skin. Brit.J.exp. Path. 27 (1946) 15

12. a)
ROOD, VAN J.J., J.G. EERNISSE:
The Detection of Transplantation Antigens in Leukocytes.
Progr. Surg. 7 (1969) 217-252, Karger Basel/New York

13. FRIEDMAN, E.A., J.W. RETAN, D.C. MARSHALL, L. HENRY, J.P. MERRILL:
Accelerated skin graft rejection in humans preimmunized with homologous peripheral leukocytes.
J.clin.Invest 40 (1961) 2162

14. RAPAPORT, F.T., H.S. LAWRENCE, L. THOMAS, J.M. CONVERSE, W.S. TILLETT, J.H.MULHOLLAND:
Cross reactions to skin homograft in man.
J.clin.Invest. 41 (1962) 2166

15. BRITTINGHAM, T.E., H. CHAPLIN JR.:
Febrile transfusion reactions caused by sensitivity to donor leukocytes and platelets.
J.A.M.A. 165 (1957) 819

16. DORF, M.E., S.Y. EGURO, G.CABRERA, E.J.YUNIS, J.SWANSON, D.B. AMOS:
Detection of Cytotoxic Non-HL-A Antisera.
Vox Sang. 22 (1972) 447-457

17. CEPPELLINI, R., E.S.CURTONI, P.L.MATTIUZ, V.MIGGIANO, G.SCUDELLER, A.SERRA:
Genetics of leukocyte antigens. A family study of segregation and linkage.
Histocompatibility testing (1967) 149, Munksgaard Kopenhagen

18. KISSMEYER-NIELSEN, F., A. SVEJGAARD, S.AHRONS, L.STAUB-NIELSEN:
Crossing over within the HL-A System.
Nature 224 (1969) 75

19. MANN, D.L., C.N.ROGENTINE, J.L.FAHEY, S.G. NATHENSON:
Molecular heterogeneity of human lymphoid (HL-A) alloantigens.
Science 163 (1969) 1460-1462

20. KAHAN, B.D., R.A. REISFELD:
Advances in the chemistry of transplantation antigens.
Transplant.Proc. 1 (1969) 483-488

21. MANN, D.L., G.N. ROGENTINE, J.L.FAHEY, S. NATHENSON:
Human lymphocytes membran (HL-A) alloantigens.
Isolation, Purification and properties.
J.Immunol. 103 (1969) 282-292

22. DAUSSET, J.:
Presse med. 76, 28 (1968) 1397

23. LILLY, F., E.A. BOYSE, L.J. OLD:
Lancet II (1964) 1207

24. TENNANT, J.R., G.D. SNELL:
J.Nat. Cancer Inst. 41 (1968) 597

25. THORSBY, E., A. BRATLIE, S.O. LIE:
Scand.J.Haemat. 6 (1970) 409

26. WALFORD, R.L., S. FINKELSTEIN, R.NEERHOUT, P.KONRAD, E.SHANBROM:
Nature 225 (1970) 461

27. DAUSSET, J.:
The Problem of Compatibility in Hematology with Partikular Reference to Bone Marrow Transplantation.
Hämatologie (1970) 66-78

28. COLLEY, D.G., C.W. DE WITT:
Mixed lymphocyte blastogenesis in response to multiple histocompatibility antigens.
J.Immunol. 102 (1969) 107-116

29. DUPONT, B., L. STAUB-NIELSEN, A.SVEJGAARD:
Relative importance of four LA loci in determining mixid lymphocyte reaction.
Lancet (1971) 18

30. JERNE, N.K.:
The generation of self-tolerance and of antibody diversity.
Proc.nat.Acad.Sci. (1970), Washington

31. MC DEVITT, H.O., A. CHINITZ:
Genetic control of the antibody response: Relationship between immune response and histocompatibility (H-2) type.
Science 163 (1969) 1207-1208

32. HAUGHTON, G.:
Isoantigenic complexity: a Speculative Essay.
Folia biol. Praha 15 (1969)

33. ENGELFRIET, C.P.:
Cytotoxic iso-antibodies against leukocytes.
Thesis, Amsterdam (1966)

34. OH, J.H., M.H.GAULT, S.J.HELLE, J.B.DOSSETOR:
Development of Lymphocytotoxic Antibodies in Hemodialysis Patients.
Vox Sang. 22, 208-212

35. CEPPELLINI, R., F. CELADA, P.L.MATTIUZ, A. ZANALDA:
Study of the possible correlation between blood antigens and histocompatibility in man. I. Production of leukoagglutinins by repeated transfusions from one donor.
Ann. N.Y.Acad.Sci. 120 (1964) 335

36. BALNER, H., H. DERSJANT, J.J. VAN ROOD:
A method to relate leukocyte antigens in monkeys.
Transplantation 3 (1965) 320

37. OVERWEG, J., C.P. ENGELFRIET:
Cytotoxic Leucocyte Iso-Antibodies Formed During the First Pregnancy.
Vox Sang. 16 (1969) 97-104

38. JENSEN, K.G.:
Leucocyte antibodies in serums of pregnant women.
Vox Sang. 7 (1962) 454

39. JENSEN, K.G.:
Complete and incomplete leucocyte-antibodies in serum of patients with transfusion reactions.
Proc. 9th Congr.Europ.Soc.Hemat. Lisbon (1963) 1096

40. JENSEN, K.G.:
The significance of leuco-agglutinins for development of transfusion reactions.
Dan.med.Bull. 9 (1962) 198

41. CURTONI, E.S., P.L. MATTIUZ:
Gli iso-antigeni leucocitari nell'unomo. Immunologia e genetica.
Transf. Sang. 12 (1967) 205

42. ENGELFRIET, C.P., A. BRITTEN:
Cytotoxic antibodies against leucocytes.
Vox Sang. 11 (1966) 334

43. BUCHANAN, D.I., K.P. DIERICH:
Further studies on leukocyte isoantibodies in patients sera.
Canad. med. Ass. J. 87 (1962) 620

44. BILLINGHAM, R.E., F.R.S.:
Transplantation immunity and the maternal-fetal relation (concluded).
The New England J. of Med. 2 (1964) 720

45. SCHRÖDER, J., A. DE LA CHAPELLE:
Fetal Lymphocytes in the Maternal Blood.
Blood 39 (1972) 2

46. PAYNE, R.:
Further observations on leukoagglutinin transfusion reactions with special reference to leukoagglutinin transfusion reactions in women.
Amer.J.Med. 29 (1960) 449

47. PAYNE, R., M.R. ROLFS:
Further observations on leukoagglutinin transfusion reactions.
Amer.J.Med. 29 (1960) 449-458

48. AHRONS, S., F. KISSMEYER-NIELSEN:
Serological investigations of 1358 transfusion reactions in 74.000 transfusions.
Dan.med.Bull. 15 (1968) 259

49. NYMAND, G., I. HERON, K.G.JENSEN, A.LUNDSGAARD:
Occurrence of Cytotoxic Antibodies During Pregnancy.
Vox Sang. 21 (1971) 21-29

50. ROOD, VAN, J.J., A. VAN LEEUWEN, J.G. EERNISSE:
Antibodies against leucocytes in sera of pregnant women.
Proc. 7th Congr. Int.Soc. Blood Transfus. Roma, 872-876 (1958), Karger, Basel 1959

51. PAYNE, R., M.R. ROLFS:
Fetomaternal leukocyte incompatibility.
J.clin.Invest. 37 (1958) 1756-1763

52. HUMPHREY, J.H., WHITE, R.G.:
Kurzes Lehrbuch der Immunologie.
(1971)

53. TERASAKI, P.I., J.D. MC CLELLAND:
Microdroplet assay of human serum cytotoxins.
Nature 204 (1964) 998-1000 (London)

54. TERASAKI, P.I., M.R. MICKEY, J.N. YAMAZAKI, D. VREDEVOE:
Maternalfetal incompatibility.
Transplantation 9 (1970) 538-543

55. PARK, W.W.:
Experimental trophoblastic embolism of lungs.
J.Path. and Bact. 75 (1958) 257-265

56. JENSEN, K.G.:
Leucocyte antibodies in serums of pregnant women.
Vox Sang. 7 (1962) 454-469

57. DAUSSET, J., Y.TANGÜN:
Leucocyte and platelet groups and their prestical significance.
Vox Sang 10 (1965) 641-659, Basel

58. SHULMAN, N.R., V.J. MARDER, M.C.HILLER, E.COLLIER:
Platelet and leukocyte isoantigens and their antibodies.
Progress in Hematology (1964) 222-304

59. JENSEN, K.G.:
Transplacental passage of leucocyte agglutinin occuring on account of pregnancy.
Dan.Med.Bulletin (1960) 55-58

60. LALEZARI, P., M.NUSSBAUM, S.GELMAN, T.H.SPAET:
Neonatal Neutropenia due to Maternal Isoimmunization.
Clin.Res. 7, 13

61. JENSEN, K.G.:
Leukocyte antibodies in serums of pregnant women. Serology and Clinic II.
Vox Sang. 9 (1964) 315-332

62. NAITO, S., M.R.MICKEY, A.J.EBBIN, J.STRAUSS, P.I.TERASAKI:
Fetal Maternal Incompatibility. II. Direct crossmatch Studies on 38 Children with Birth Defects.
Histocompatibility Testing (1970) 489-494, Munksgaard, Kopenhagen

63. SALMON, Ch., D.SCHWARTZ:
Analyse statistique d'une série de 630 malades polytransfusés: Essai d'interpretation des conditions de l'iso-immunisation.
Rev.Hémat. 15 (1960) 162

64. STOLP, W.:
39. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie (1972), Wiesbaden

65. LENGEROVA, A., M.VOJTISKOVA:
Prolonged survival of syngeneic male skin grafts in parous C57BL mice.
Folia biol. 9 (1963) 72-74

66. BREYERE, E.J., M.K. BARRETT:
"Tolerance" in postpartum female mice induced by strain-specific matings.
J.Nat.Cancer Inst. 24 (1960) 699-705

67. BREYERE, E.J., M.K.BARRETT:
Prolonged survival of skin homografts in parous female mice.
J.Nat.Cancer Inst. 25 (1960) 1405-1410

68. PEER, L.A., W.BERNHARD, C.G.WALKER,JR:
Full-thickness skin exchanges between parents and their children.
Am.J.Surg. 95 (1958) 239-245

69. PEER, L.A., I.S.WALIA, R.PULLEN:
Observation on partial tolerance to skin homografts in man.
Transpl. Bull. 26 (1960) 115-118

70. TERASAKI, P.I., R. PATEL, M.DIEPOW:
Serotyping for homotransplantation. XXIV. Possible role in heart transplantation.
Amer.J.Cardiol., in press (zit. nach 4)

71. PATEL, R., M.R.MICKEY, P.I.TERASAKI:
Serotyping for homotransplantation. XVI. Analysis of kidney transplants from unrelated donors.
New Engl.J.Med. 279 (1968) 501

72. LENGEROVA, A., V.VIKLICKY:
Relative "Strength" of Histocompatibility Barriers as Compared on the Basis Different Criteria.
Folia biol. 15 (1969) Praha

73. FELLOUS, M., J. DAUSSET:
Probable haploid expression of HL-A-Antigens on human spermatozoon,
Nature 225 (1970) 191-193

74. MICKEY, M.R., M. KREISLER, P.I.TERASAKI:
Leukocyte Antigens and Disease. II. Alterations in Frequencies of Haplotypes associated with Chronic Glomerulonephritis.
Histocompatibility Testing (1970) 237-242, Munksgaard, Kopenhagen

75. SVEJGAARD, A., F.KISSMEYER-NIELSEN:
Complement-fixing Platelet Iso-Antibodies. I.Quantitative Technique for their Detection.
Vox Sang. 14 (1968) 106-118

76. MUELLER-ECKHARDT, Ch., D.HEINRICH, J.ESCOLAR, U.GÖTZE:
HL-A-spezifische, C'-fixierende antithrombozytäre Antikörper. I. Antikörper-Frequenz und Spezifität im Serum von 500 Schwangeren.
Blut, Bd. XXIII (1971) 207-215

77. BERTRAMS, J., E.KUWERT, G.LINZENMEIER:
Leukozyten-Isoantikörper. I. Vorkommen agglutinierender und zytotoxischer Antikörper gegen weiße Blutzellen im Serum erst- und mehrgebärender Frauen.
Dtsch.med.Wschr. 95 (1970) 1145

78. BATCHELOR, J.R., SANDERSON, A.R.:
Implications of cross-reactivity in the HL-A system.
Transplant.Proc. (1970) 2, 133-143

79. CEPPELLINI, R.
Discussion.
Histocompatibility Testing (1965), 158
Munksgaard Copenhagen

80. BERAH, M., J. HORS, J.DAUSSET:
Concentration of transplantation antigens of human organs.
Lancet II (1968) 106

81. HARRIS, R., J.D.Z.ZERVAS:
Nature 221 (1969) 1062

82. SVEJGAARD, A.:
Series Haematol. 2 (1969) 3

83. MÖLLER, E., A.E.EKLUND:
Cytotoxic Effect of Iso-antibodies directed against ABO and Rh Antigens on Human Lymph Node Cells.
Nature 206 (1965) 731-733

84. NYMAND, G., I.HERON, K.G.JENSEN:
Micro Complement Fixation Test for Typing of Platelets. A New Method.
Vox Sang. 20 (1971) 85-89

85. MOTTIRONI, V.D., P.I.TERASAKI:
Lymphocytotoxins in Disease. I. Infectious Mononucleosis. Rubella, and Measles.
Histocompatibility, Munksgaard, Kopenhagen
301-308

86. ROGENTINE, J R., G.N., B.A.PLOCINIK:
Application of the Cr^{51} cytotoxicity technique to the analysis to the analysis of human lymphocyte antigens.
Transplantation 5 (1967) 1323

87. CELADA, F., B.ROTMAN:
A fluorochrome test for immunocytotoxicity against tumour cells and leukocytes in agarose plates.
Proc.nat.Acad.Sci. 57 (1967) 630

88. PATEL, R.,M.R.C.P., I.PAUL, Ph.D.TERASAKI:
Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation.
New Engl.J.of Med. 14 (1969) 735-738

89. KISSMEYER-NIELSEN, F., A.SVEJGAARD:
Blocking effect of rheumatoid factor on complement fixation by thrombocyte iso-antibodies.
Vox Sang. 12 (1967) 199-210

90. HARRINGTON, W.J., C.C.SPRAGUE, V.MINNICH, C.V.MOORE, R.C.AULVIN, R.DUBACH:
Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocythopenic purpura.
Ann.Int.Med. 38 (1953) 433

91. STEFANINI, M., G.I.PLITMAN, W.DAMASHEK, J.B.CHATTERJEA, I.B.MEDNIKOFF:
Studies on platelets. XI. Antigenicity of platelets and evidence of platelet groups and types in man.
J.Lab. and Clin.Med. 42 (1953) 723

92. PAYNE, R.:
The association of febrile transfusion reactions with leuko-agglutinins.
Vox Sang. 2 (1957) 233

93. LOGHEM, VAN J.J., JR., M. VAN DER HART, H.BORSTEL:
The occurence of complete and incomplete white cell antibodies.
Vox Sang. 2 (1957) 257

94. DAUSSET, J.:
Leuko-agglutinins. IV. Leuko-agglutinins and bloodtransfusion.
Vox Sang. 4 (1954) 190

95. ENGELFRIET, C.P., J.J. VAN LOGHEM:
Studies on leukocyte iso- and autoantibodies.
Brit.J.Haemat. 7 (1961) 223-238

96. ROSSI, J.P., I.K.BRANDT:
Transient granulocytopenia of the newborn associated with sepsis due to shigella alkalescens and maternal leukocyte agglutinins.
J.Pediat. 56 (1960) 639-647

97. WALFORD, R.L., E.SHANBROM, G.M.TROUP, E.ZELLER, B.ACKERMAN:
Lymphocyte grouping with defined antisera.
Histocompatibility testing (1967) 221, Munksgaard Kopenhagen

98. DAUSSET, J., A.NENNA, H.BRECY:
Leukoagglutinins V.
Blood 9 (1954) 696-720

99. KILLMANN, S.A.:
Leukocyte agglutinins in collagen disease.
Acta rheumat. scand. 3 (1957) 209-227

100. WHYTE, H.M., I.L.YEE:
Bloodgroups and agglutination of leukocytes.
Austr. Ann.Med. 5 (1956) 214

101. HOWELL, E., B. TAYLOR:
Leuko-agglutinin studies as a routine procedure in blood banking.
Transfusion (USA) I (1961) 187

102. SEVER, TERASAKI:
Maternal-Fetal Incompatibility. III. Central Nervous System and Cardiac Anomalies.
Histocompatibility Testing (1970) 495-499
Munksgaard, Kopenhagen 1970

103. PAYNE, R.:
The development and persistance of leukoagglutinins in parous women.
Blood 19 (1962) 411-424

104. ROOD, VAN J.J., A. VAN LEEUWEN:
Leukocyte grouping. A method and its application.
J.clin.Invest. 42 (1963) 1382

105. ZMIJEWSKI, C.M., J.L.FLETCHER, W.G.CANNADY:
The serologic relationship of 4a and 4b to the HL-A system.
Histocompatibility Testing (1970), Munksgaard, Kopenhagen

106. BODMER, W., J. BODMER, S.ADLER, R.PAYNE, J. BIALEK:
Genetics of 4 and LA human leukocyte groups.
Ann. N.Y.Acad.Sci. 129 (1966) 473

107. PAYNE, R., M.TRIPP, J.WEIGLE, W.BODMER, J.BODMER:
A new leukocyte isoantigensystem in man.
Cold Spring Harbor Symp.Quant.Biol.Hum.gen. 29 (1964) 285

108. AMOS, D.B., I.COHEN, J.P.NICKS, M.M.MACQUEEN, E.MEADICK:
The interitance of human leukocyte antigens. II. The recognition of individual specifities of the main system.
Histocompatibility Testing (1967) 129, Munksgaard, Kopenhagen

109. BATCHELOR, J.R., B.A.CHAPMAN:
Genetic background and transplantation antigens.
J.clin.Path. 20 (1967) 415

110. BATCHELOR, J.R., A.R.SANDERSON:
Further studies with cytotoxic human isoantisera.
Histocompatibility Testing (1967), 139, Munksgaard, Kopenhagen

111. DAUSSET, J., P.IVANYI, J.COLOMBANI,
N.FEINGOLD, L.LEGRAND:
The Hu-1 system.
Histocompatibility Testing (1967) 189
Munksgaard, Kopenhagen

112. ROOD, VAN J.J., A. VAN LEEUWEN, J.W.BRUNING,
J.G.EERNISSE:
Current status of human leukocyte groups.
Ann.N.Y.Acad.Sci. (7th internat.transplant.conf.)
129 (1966) 446

113. ROOD, VAN J.J., A. VAN LEEUWEN, A.SCHIPPERS,
M. VAN BLANKENSTEIN, W.VOLKERS:
Immunogenetics of the group Four, Five and Nine
systems.
Histocompatibility Testing 1967, 203,
Munksgaard, Kopenhagen (1967)

114.BATCHELOR, I.R., N.H.SELWOOD:
HL-A Subloci: Are they valid?
Histocompatibility Testing (1970) 243-250

115. SVEJGAARD, A.:
Complement Fixing Platelet Isoantibodies.
III. Quantitation of the HL-A 2 Antigen on Platelets.
Vox Sang. 17 (1969) 112-128

116. DAVIES, D.A.L., A.J. MANSTONE, D.C. VIZA,
J.COLOMBANI, J.DAUSSET:
Human transplantation antigens: the HL-A (Hu1)
system and its homology with the mouse H-2 system.
Transplantation 6 (1968) 571

117. MANN, D.L., G.N.ROGENTINE, J.L.FAHEY,
S.NATHENSON:
Human lymphocyte membran (HL-A) alloantigens:
Isolation, purification and properties.
J.Immunol. 103 (1969) 282-292

118. SUMMERELL, J.M., D.A.L. DAVIES:
Further characterization of the soluble mouse and
human transplantation antigens.
Transplantation Proc. 1 , 479-482

119. HEINRICH, D., Ch. MUELLER-ECKHARDT:
HL-A-spezifische, C'fixierende antithrombozytäre
Antikörper. II. Absorptions- und Elutionsunter-
suchungen mit HL-A spezifischen Antikörpern.
Blut 23 (1971) 267

120. COLOMBANI, J., M.COLOMBANI, H.DASTOT,
E.TERRIER, M.BAILLET, B.JAULMES:
Immunisation transfusionelle anti-HL-A après cir-
culation extracorporelle.
Nouv.Rév. franc. Hémat. 12 (1972) 201

121. DORF, M.E., EGURO, S.Y.:
Cross-Reactions of HL-A Antibodies. III. Anamnestic Response.
J. of Immunol. 4 (1973) Vol. 110

122. STAUB-NIELSEN, L., A.SVEJGAARD:
HL-A Immunization and HL-A Types in Pregnancy.
Tissue Antigens 2 (1972) 316-327

123. AMOS, B.:
Human histocompatibility locus A.
Science 195 (1968) 659-660

124. MAYR, W.R.:
Das HL-A-System.
Folia Haematol., Leipzig 97, 4 (1972) 245-258

125. ROOD, VAN J.J., A.LEEUWEN, A.M.J.SCHIPPERS, R.PEARCE, M. v. BLANKENSTEIN, W.VOLKERS:
Immunogenetics of the group Four, Five and Nine systems.
Histocompatibility Testing 203, (1967).

126. HOPPE, I.:
Schwangerschaftsinduzierte Leukozyten- (HL-A-) Antikörper.
Arch.Gynäk. 215 (1973) 199-214

127. BERTRAMS, J., KUWERT, E., W.M. GALLMEIER, H.E. REIS, C.G.SCHMIDT:
Transient Lymphocyte HL-A Antigen "Loss" in a Case of Irradiated M. Hodgkin.
Tissue Antigens 1 (1971) 105-108

128. GRUMET, F.C., A. COUKELL, J.G. BODMER, W.F. BODMER, H.O. MCDEVITT:
Histocompatibility (HL-A) antigens associated with systemic lupus erythematosus: A possible genetic predisposition to the disease.
New Engl. J. Med. 285 (1971) 193

129. IVÁNYI, P., S.GREGORAVÁ, M.MICKOVÁ, R.HAMPL, L.STÁRKA:
Genetic association between a histocompatibility gene (H-2) and androgen metabolism in mice.
Transplantation Proc. 1 (1973)

130. KISSMEYER-NIELSEN, F., F.JØRGENSEN, L.U.LAMM:
The HL-A System in Clinical Medicine.
Johns Hopkins med.J. 131 (1972) 385-400

131. MITTAL, K.K.:
Current concepts of Histocompatibility.
Can.J.Med.Technol. 34 (1972) 179-184

132. KISSMEYER-NIELSEN, F., H.ANDERSEN, M.HAUGE, K.E.KJERBYE, B.MOGENSEN, A.SVEJGAARD:
HL-A-types in Danish Eskimos from Greenland.
Tissue Antigens 1 (1971) 74-80

133. NAITO, S., M.R.MICKEY, A.HIRATA, P.I.TERASAKI:
Autolymphocytotoxins Following Immunization by Pregnancy, Transplantation, and Disease.
Tissue Antigens I (1971) 219-228

134. HAUGHTON, G.:
Transplantation antigens of mice: cellular localization of antigen determined by the H-2 locus.
Transplantation 4 (1966) 238

135. ROGENTINE, G.N. JR, P.GERBER:
HL-A antigens of human lymphoid cells in long-term tissue cultures.
Transplantation 8 (1969) 28

136. CHESSIN, L.N., S.BRAMSON, W.J.KUHNS, K. HIRSCHHORN:
Studies on the A,B,O (H) blood groups on human cells in culture.
Blood J. Hematol. 25 (1965) 944

137. AHRONS, S.:
HL-A Antibodies: Influence on the Human Foetus.
Tissue Antigens 1 (1971) 121-128

138. TERASAKI, P.I., M.R.MICKEY, J.N.YAMAZAKI, D.VREDEVOC:
Maternal-fetal in compatibility. I. Incidence of HL-A antibodies and possible associations with congenital anormalities.
Transplantation 9 (1970) 538-543

139. KESSLER, M., J.SCHNEIDER:
Agglutinierende Leukozytenantikörper während der Schwangerschaft.
Bibl. haemat. 37 (1971) 107-112, Basel

140. BERTRAMS, J., E. KUWERT, H.H. LOHMEYER:
Die Spezifität von Leukozytenisoantikörpern zur Histocompatibilitätsbestimmung im Serum von Primi- und Multiparaen.
Bibl. haematol. (Basel) 37 (1971) 98-106

141. CLARKE, C.A., J.BRADLEY, C.J.ELSON, W.T.A. DONOHOE, D.LEHANE, N.C.HUGHES-JONES:
Intensive plasmaphoresis as a therapeutical measure in rhesus immunized women.
Lancet 1 (1970) 793

142. MOULINIER, J.:
Importance des antigenes HL-A dans la pathologie gravidigne et/on neonatale.
Vortrag, gehalten auf dem 5. Internat. Symposium: Fötomaternale Inkompatibilität, Brüssel 1970

143. MOULINIER, J., M.C.MERLE, F.MESNIER, X.SERVANTIE, R.MAHON:
Des anticorps antitissulaires sout-ils responsables des accidents foetaux les plus graves de l'immunization maternelle anti-Rh?
Minerva Ginecologica 22 (1970) 694-5

144. TOVEY, G.H., C.C.DARKE:
Prevention of leukocyte antibody formation.
Lancet 1 (1970) 1396

145. STOLP, W.:
Leukozyten- und Thrombozytenantikörper bei weiblicher Sterilität.
IV. Arbeitstagung über Probleme der Histokompatibilitätstestung, München, 1972

146. PATEL, R., P.I.TERASAKI:
Significance of the positive cross-match test in kidney-transplantation.
New Engl. J. Med. 280 (1969) 735-739

147. TATRA, G.:
Der Fötus als Allotransplantat.
Fortschritt Med. 90/9 (1972 334-336, Wien

148. CEPPELLINI, R., G.D.BONNARD, COPPO, V.C.MIGGIANO M.POSPISH, E.S.CURTONI, M.PELLEGRINO:
Transplantation Proc. 3 (1971) 58

149. FELBO, M., K.G.JENSEN:
Death in childbirth following transfusion of leukocyte imcompatible blood.
Acta haemat. (Basel) 27 (1962) 113-119

150. JENSEN, G., KISSMEYER-NIELSEN, F.:
Immunology of leukocytes.
Progress in clinical pathology 3 (1969) 126-140
New York, Grune & Stratton

151. TERASAKI, P.I., M.R.MICKEY:
Histocompatibility-transplant correlation, reproducibility and new matching methods.
Transplant. Proc. 3 (1971) 1057-1071

151. a)
DAUSSET, J.:
The Genetics of Transplantation Antigens.
Transplant. Proc. III/1 (1971)

152. KISSMEYER-NIELSEN, F.:
The HL-A system and Kidney transplantation.
Humangenetik 14 (1972) 189 (Abstract)

153. OLIVER, R.T.D., J.A. SACHS, H. FESTENSTEIN:
Influence of HL-A Matching, Antigenic Strength and Immune Responsiveness on Outcome of 349 Cadaver Renal grafts.
Lancet 30 (1972)

154. TERASAKI, P.I.:
Vortrag auf dem internationalen Transplantations-kongreß 1971 in Den Haag

155. DAUSSET, J., F.T.RAPAPORT, L.LEGRAND, J.COLOMBANI, A.MARCELLI, BARGE:
Skin Allograft Survival in 238 Human Subjects.
Histocompatibility Testing, Munksgaard, Kopenhagen (1970)

156. PIETSCH, M.C., P.J.MORRIS:
An association of HL-A 3 and HL-A 7 with Poralytic Poliomyelitis.
Tissue Antigens 4 (1974) 50-55

157. BOYAM, A.:
Scand.J.Clin.Lab.Invest.21 (1968) 97

158. COLOMBANI, J., D'AMARO, J., J.CABB, G.SMITH, A.SVEJGAARD:
Transplantation Proc. 3 (1971) 121

159. ZERVAS, J.D., I.W.DELAMORE, M.C.G.ISRAELS:
Leukocyte phenotypes in Hodgkin's disease.
Lancet ii (1970) 634

160. WALFORD, R.L., E.ZELLER, S.FINKELSTEIN, G.S.SMITH, R.NEERHOUT, P.HASSAKIS, F.PEETOM:
Segregant series (subloci) of the HL-A system, HL-A variants, the relation of HL-A Genotypes to disease states.
Histocompatibility Testing (1970) 251

161. MOGENSEN, B., F.KISSMEYER-NIELSEN:
Histocompatibility antigens on the HL-A locus in generalized choriocarcinoma.
Lancet i (1968) 721

162. BEHAND, P.O., J.A.SIMPSON, H.DICK:
Lancet 3 (1973) 1033

163. BREWERTON, D.A., M.CAFFREY, A.NICHOLLS, D.WALTERS, D.C.O. JAMES
ibid. 994

164. BREWERTON, D.A., M.CAFFREY, A.NICHOLLS, D.WALTERS, J.K.OAFES, D.C.O. JAMES: ibid. 996

165. WHITE, A.G., R.S.BARNETSON, J.A.G.OH, C. and D.B.L. MCCLELLAND: The incidence of HL-A antigens in dermatitis herpetiformis. Brit.J.Derm. 89 (1973) 133

166. KUWERT, E., J. BERTRAMS: Die Bedeutung des HL-A-Antigensystems für die Tumorforschung. Zeitschr. f. Krebsforschung und Klin. Onkologie 78 (1972) 204-218

167. NEMOZ, C., H.BETUEL, M.AMOROS, M.MOREL, J.CARRIE, C.CARBONNE, J.SITE: Ordinateure et spécifité des sérums antileukocytaires. Simep Edition Lyon 1969

168. FEINGOLD, N.: Utilisation du coefficient de correlation dans l'étude des groupes leukocytaires. Rev. franc. Etud. clin.biol. 11 (1966) 1036-1039

169. BERNOCO, D., S.CULLEN, G.SCUDELLER, G.TRINCHIERI, R.CEPPELLINI: HL-A Molecules at the Cell Surface. Histocompatibility Testing (1972) 527

170. NEAUPORT-SAUTES, C., D.SILVESTRE, F.M.KOURILSKY, J. DAUSSET: Independence of HL-A Antigens from the First and Second Locus at the Cell Surface. Histocompatibility Testing (1972) 540

171. NATHENSON, S.G.: Biochemical aspects of histocompatibility antigens. Transplant.Proc. 3 (1971) 1209-1211

172. REISFELD, R.A., B.D.KAHAN: Transplantation Antigens. Adv. Immunol. 12 (1970) 117

173: MIYAKAWA, Y., N.TANIGAKI, Y.YAGI, D.PRESSMAN: Common Antigen Structures of HL-A Antigens. I. Antigenic Determinants Recogoizalde by Rabbits on Papain-Solubilized HL-A Molecular Fragments. Immunology 24 (1973) 67

174. ROOD, VAN J.J., A. VAN LEEUWEN, R.ZWEERNS:
The 4a and 4b antigens: Do they or don't they.
Histocompatibility testing (1970) 92-104
Munksgaard, Kopenhagen

175. ROOD, VAN J.J.:
Die Bedeutung der Leukozytengruppen für die
Transplantationsserologie.
Bibl. haemat. (Basel) 37 (1971) 53-69

176. BIAS, W.B., K.A.HOPKINS, J.R.HUTCHINSON,
S.H. HSU:
Evidence for an unlinched Gene which modifies
HL-A Antigen Expression.
Tissue Antigens 4 (1974) 36-41

177. YUNIS, E.J., F.E. WARD, D.B.AMOS:
Observation of the CNAP phenomen.
Histocompatibility Testing (1970) 351-356
Munksgaard, Kopenhagen

178. BERAH, M., J.HORS, J.DAUSSET:
Transplantation 9 (1970 185

179. CIKES, M.:
Expression of surface antigens on cultured tumor
cells in relation to cell cycle.
Transplant. Proc. 3 (1971) 1161

180. MAYR, W.R., D.MAYR:
Schwache Ausprägung des Merkmals HL-A 2 in
einer deutschen Familie.
Z.Immun.Forsch. 144 (1972) 404-413

181. TONGIO, M.M., A.BERREBI, S.MAYER:
A study of lymphocytotoxic antibodies in multiparous
women havind had at least four pregnancies.
Tissue Antigens 2 (1972) 378-388

182. DAVIES, D.A.L.:
Transplantation antigens.
in: Rapaport, F.T., J. Dausset (Eds.):
Human Transplantation 618-634 (1968)
New York: Grune and Stratton

183. DAVIES, D.A.L.; A.J. MANSTONE, D.C.VITA,
J. COLOMBANI, J.DAUSSET:
Human transplantation antigens: The HL-A (Hu-1)
system and its homology with the mouse H 2 system.
Transpl. 6 (1968) 571-586

184. KABAT, E.A.:
Structural concepts in immunology and immun-
chemistry.
(Holt, Rinchart & Winston, New York, 1968)

185. CULLEN, P.R., M.M.PICKLES:
HL-A 2 and 9 - A Possible Relationship.
Tissue Antigens 2 (1972) 341

186. DAVIS, B.D., R. D.BECCO, H.N.EISEN, H.S.GINSBERG, W.B.WOOD,JR:
Microbiology.
Harper Internat. Edition, New York, Evanston u. London, 1970

187. FRANCIS, R.:
Ann. Intern. Med. 39 (1953) 203

188. FAZEKAS DE ST.GROTH, S., R.G.WEBSTER:
J.Exp.Med. 124 (1966) 331

189. TONGIO, M.M., A.BERREBI, B.PFEIFFER, S.MAYER:
Serological studies on lymphocytotoxic antibodies in primiparons women.
Tissue Antigens 1 (1971) 243-257

190. GROSS, W., D.HEINRICH, P.WALKER, Ch.MUELLER-ECKHARDT:
Komplementfixierende und zytotoxische Antikörper des ABO-Blutgruppensystems ab Störfaktor bei der Bestimmung von Thrombozyten- und Lymphozyten-antigenen.
Vortrag auf der 5. Tagung der Deutschen Arbeits-gemeinschaft für Histokompatibilitätstestung in Gießen, am 5. und 6.10.1973

191. MITTAL, K.K., S.FERRONE, M.R.MICKEY, A.MICHELE PELLEGRINO, R.A.REISFELD, P.I.TERASAKI:
Serological Characterization of Natural Antihuman Lymphocytotoxic Antibodies in Mammalian Sera.
Transplant. 16/4 (1973)

192. JEANNET, M., J.G.BOOMER, W.F.BOOMER, M.SCHAPIRA:
Lymphocytotoxic Sera Associated with the ABO and Lewis Red Cell Blood Groups.
Histocompatibility Testing 1972, Munksgaard Kopenhagen

193. COLOMBANI, J., M.COLOMBANI, J.DAUSSET:
Non-Complement-Fixing IgM Antibodies with Anti-HL-A 2 Specifity and blocking Activity.
Transplantation 16/3 (1973)

194. SELWOOD, N.H.:
Definition of Specifity and the Analysis of HL-A Reagents by a Computerised Numerical Method.
HL-A Analysis.
Tissue Antigens 2 (1972) 147-155

195. KISSMEYER-NIELSEN, F., K.E.KJERBYE:
HL-A-Antisera and their Identification.
Tissue Antigens 2 (1972) 182-188

196. PIAZZA, A.:
Formal Genetics of the HL-A System and Computer Problems.
Tissue Antigens 2 (1972) 163-172

197. IVAŠKOVÁ, E.:
The Complex Nature of Antigen HL-A 2. Absorption Studies of Anti-HL-A 2 Sera on Cells from White and Black Individuals.
Folia Biol. 18/6 (1972) 408-417

198. DEMANT, P., P.IVANYI, M.IVAŠA:
The Values of the Correlation Coefficient of Antigens Controlled by Allelic Genes in the Population at Equilibrium.
Folia biol., Tom. XII (1966) Acad. Praha

199. NIH (1969):
Manual of Tissue Typing Techniques, compiled by Transplantation Immunology Branch, Collaborative Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda Md.

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. C. Mueller-Eckhardt möchte ich für die Überlassung des Themas und seine kritische Hilfestellung bei der Abfassung der Arbeit danken.

Besonderen Dank sage ich meiner Mutter, die durch ihre Mithilfe bei der mühseligen Kleinarbeit der letzten Arbeitstage wesentlich zur Fertigstellung der Arbeit beigetragen hat.

LEBENSLAUF

Geboren:	25. Februar 1949 in Frankfurt /Main
Eltern:	Eugen Rothenberg, kaufmännischer Angestellter Hedwig Rothenberg, geb. Becker
Schulen:	1955 - 1959: Volksschule Neu-Isenburg 1959 - 1967: Neusprachliches Gymnasium Neu-Isenburg
Hochschulen:	WS 1967/68 Romanistik in Frankfurt /M. SS 1968 - SS 1970 Medizin in Frankfurt /M. WS 1970/71 - SS 1973 Medizin in Gießen
Staatsexamen:	25. Februar 1974

Chemoprint-Druck 63 Gießen Frankfurter Str. 131 Ruf (06 41) 2 17 12